

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923

N° 66

ACTION DE LA BILE

sur

Quelques Bactéries.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Décembre 1922

PAR

André-François RAMOND

Né à Bordeaux (Gironde), le 4 Mai 1896.

Médecin de 2^e classe de la Marine.

EXTERNE DES HÔPITAUX

Examinateurs de la Thèse

MM. AUCHÉ, professeur, *Président*,
ABADIE, professeur.
CRUCHET, professeur.
PERRENS, agrégé.

Juges.

BORDEAUX

Imprimerie L. DELBREL, 20, rue Condillac

1922

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Décembre 1922.

PAR

André-François RAMOND

Né à Bordeaux (Gironde), le 4 Mai 1896.

Médecin de 2^e classe de la Marine.

EXTERNE DES HOPITAUX



1922-1923

N° 66

ACTION DE LA BILE

sur

Quelques Bactéries.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Décembre 1922

PAR

André-François RAMOND

Né à Bordeaux (Gironde), le 4 Mai 1896.

Médecin de 2^e classe de la Marine.

EXTERNE DES HOPITAUX



Examineurs de la Thèse

MM. AUCHÉ, professeur, *Président.*

ABADIE, professeur.

CRUCHET, professeur.

PERRENS, agrégé.

Juges.

BORDEAUX

Imprimerie L. DELBREL, 20, rue Condillac

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

MM.		MM.	
Clinique médicale..	ARNOZAN.	Médecine expérimentale....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale....	CASSAËT.	Clinique ophtalmolo-	LAGRANGE.
Pathologie et théra-	CHAVANNAZ.	gique.....	
peutique générales.	VILLAR.	Clinique chirurgicale, infantile	DENUCE.
Clinique d'accouchements...	CRUCHET.	Orthopédie.....	BEGOUIN.
Anatomie pathologique et micros-	RIVIÈRE.	Clinique gynécologique....	
copie clinique.....	SABRAZES.	Clinique médicale des maladies	MOUSSOUS.
Anatomie.....	PICQUÉ.	des enfants.....	DENIGES.
Anatomie générale et		Chimie biologique et médicale..	SIGALAS.
histologie.....	G. DUBREUIL	Physique pharmaceutique....	
Physiologie.....	PACHON.	Médec. coloniale et clinique des	LE DANTEC.
Hygiène.....	AUCHÉ.	maladies exotiques.....	
Médecine légale et déontologie.	VERGER.	Clinique des maladies cutanées	W. DUBREUILH.
Physique biologique et clinique		et syphilitiques.....	
d'électricité médicale....	BERGONIE.	Clinique des maladies des voies	POUSSON.
Chimie.....	CHELLE	urinaires.....	
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Clinique des maladies nerveuses	ABADIE.
Pharmacie.....	DUPOUY.	et mentales.....	MOURE.
zoologie et parasitologie..	MANDOUL.	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie	BARTHE.
		Toxicologie et hygiène appliquée	
		Hydrologie thérapeutique et	SELLIER.
		climatologie.....	

PRINCETEAU (Anatomie) — GUYOT (Pathologie externe) — LABAT (Pharmacie)
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie) — PETGES (Vénérologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie et embryolo- } N...	Maladies mentales... PERRENS.
gie..... LACOSTE (chargé)	
Histologie..... DELAUNAY.	Médecine légale.... LANDE.
Physiologie..... MURATET.	
Anatomie pathologique.... R. SIGALAS (chargé)	Chirurgie générale... { ROCHER.
Parasitologie et scien- } N...	{ DUVERGEY.
ces naturelles..... RÈCHOU.	{ PAPIN.
Physique biologique et médicale. N...	Obstétrique..... { PERY.
Chimie biologique et médicale... MAURIAC.	{ FAUGÈRE.
Médecine générale.... LEURET.	Ophthalmologie..... TEULIERES.
	Pharmacie..... { LABAT.
Médecine générale,.. { DUPÉRIE.	{ N...
{ CREYX.	
{ MICHELEAU.	

COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique dentaire.....	MM. CAVALIÉ.
Médecine opératoire.....	VENOT.
Accouchements.....	FAUGÈRE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.
Puériculture.....	ANDÉRODIAS.
Démonstrations et préparations pharmaceutiques.....	LABAT.
Chimie.....	RANGIER.
Pathologie interne.....	CREYX.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail,	
les mutilés de guerre et les infirmes.....	ROCHER.
Cours compl. annexe.— Prothèse et rééducation professionnelle	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE le Docteur A. RAMOND

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Officier d'Académie.

Médaille de la Mutualité.

A MA MÈRE

A MA SCEUR

A MON PARRAIN l'Abbé RAMOND

et

A MES ONCLES

A LA MÉMOIRE DES MEMBRES DE MA FAMILLE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A Monsieur le Docteur BERGASSE

*Médecin-Inspecteur, Ancien Directeur du Service de Santé
de la 18^e Région,*

Officier de la Légion d'honneur,

Croix de Guerre,

Médaille d'Or des Épidémies.

A Monsieur le Docteur BELLOT

*Médecin Général de 1^{re} Classe de la Marine,
Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.*

A Monsieur le Docteur AURÉGAN

*Médecin-Chef de 1^{re} classe de la Marine,
Sous-Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE
PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX

A Monsieur le Professeur W. DUBREUILH

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.*

A Monsieur le Professeur LE DANTEC

*Professeur de Médecine Coloniale et de Clinique des maladies exotiques,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.*

qui voulurent bien m'accepter comme
externe dans leurs services.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le PROFESSEUR B. AUCHÉ

*Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.*

INTRODUCTION

C'est dans le service du professeur Auché, à l'hôpital militaire Saint-Nicolas, que nous avons, en 1919, commencé vraiment nos études médicales, nous les terminons aujourd'hui dans son laboratoire de la Faculté. Qu'il nous soit permis, avant tout, de remercier M. le Professeur Auché des soins éclairés qu'il nous a prodigué au cours d'une maladie grave dans notre enfance, et plus tard de la sympathie qu'il nous a témoigné dans le cours de nos études. Nous le remercions également de l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse après nous en avoir inspiré le sujet, de l'accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire, et de toute l'expérimentation pratiquée par lui qu'il a bien voulu nous communiquer et nous autoriser à publier.

Nous regrettons vivement que le manque de temps ne nous ait pas permis d'expérimenter plus longtemps les très nombreux problèmes non encore résolus pour toutes les bactéries, que pose l'action de la bile en bactériologie.

Nous avons suivi dans la rédaction de ce travail le plan suivant : Court historique de la question; problème de la stérilité de la bile; action de la bile sur les diverses bactéries; conclusions.

Pour chaque bactérie nous avons, dans la mesure du possible, étudié les points suivants : Action de la bile ou de ses sels sur le développement, action sur la virulence, applications possibles de ces propriétés.

HISTORIQUE

La question de l'action de la bile sur les bactéries se rattache à la bactériologie, elle n'est donc pas très ancienne. On avait toujours remarqué qu'un arrêt ou une suppression du cours de la bile s'accompagnait de putréfactions intestinales : on avait donc pensé que la bile exerçait une action anti-putride et de ce fait on la considérait comme bactéricide. Si la première de ces propriétés est toujours vraie, les travaux de Roger en particulier sont là pour nous montrer l'action de la bile sur les fermentations intestinales, il a fallu en revenir de la seconde et ne considérer la bile comme bactéricide que vis à vis d'un très petit nombre de bactéries.

Avant l'ère bactériologique de nombreux auteurs considéraient la bile comme microbicide : travaux de Tiedeman et Gmelin en 1821, Bidder et Schmidt en 1852, Hoppe-Sayler et Maly et Emich en 1883, Macfadcyn en 1887, Bunge en 1889.

La bactériologie modifia cette opinion successivement pour un grand nombre de microbes, la confirma, au contraire, pour quelques-uns. L'action favorisante de la bile sur le bacille typhique fut établie par Chantemesse en Widal en 1887, Flexner en 1894, Blumenthal en 1904, Forster et Kayser d'une part, Ricardo Moragas d'autre part, en 1905, W. Fornet en 1907. Le vibrion cholérique fut retrouvé dans l'intestin et les voies biliaires par W. Dubreuilh (travaux de Nicati et Rietsch) en 1890, Metchnikoff en 1893, puis Kulescha en 1910, Tanda en 1911, Baroni en 1912, Violle en

1912, Greig en 1913. Les Bacilles dysentériques furent étudiés à ce sujet par Vaillard et Dopter en 1903, Auché en 1908, Vincent en 1908, Marbais et Caussade plus près de nous en 1918. Le *Microc. Melitensis* par Zammit en 1905. Le microbisme normal des voies biliaires a été établi dès 1902 par Gilbert et Lipmann. De nombreux bacilles ont été étudiés *in vivo* dans les voies biliaires (Coli-Bacille, Proteus, Pyocyanique entre autres) par des auteurs tels que Williams en 1911, Kiralyfi en 1912, Kromholz et Kulka en 1912. L'action bactéricide de la bile a été cependant démontrée pour le pneumocoque par Neufeld en 1900, étudiée par Nicolle et Adil-Bey en 1907, Cotoni en 1912, Truche, Cotoni, Mlle Raphael en 1913. Pour le gonocoque, par Jungano en 1908. Pour le méningocoque, par R. Koch en 1908.

La présence de nombreux germes dans la bile a eu une grosse importance en hygiène, en faisant valoir la notion des porteurs de germes, principalement pour le bacille typhique.

Nous noterons enfin l'action particulièrement intéressante de la bile sur la virulence de certains germes, qui nous a valu les importants travaux de Calmette et de ses élèves sur la vaccination antituberculeuse en 1908, de Violle en 1912; les travaux si prometteurs de Besredka en 1919 sur les vaccins biliés.

LA STÉRILITE DE LA BILE

La stérilité de la bile n'était, autrefois, pas douteuse tant qu'on lui accordait des propriétés antiputrides. Nous venons de voir qu'il a fallu en revenir de cette opinion. A côté des nombreuses recherches *in vitro* que nous exposerons dans ce travail, plusieurs ont été pratiquées *in vivo* dans le but d'élucider cette question de la stérilité de la bile.

En 1902, Gilbert et Lippmann ont étudié à ce sujet les voies biliaires extra-hépatiques du chien.

L'animal étant anesthésié, ils ont rasé la paroi abdominale, l'ont lavée, passée à l'alcool, puis à l'éther sublimé. Ils ont ensuite pratiqué une laparotomie aseptique, cautérisé la vésicule et ponctionné avec une pipette enfoncée au point stérilisé, la bile montait par capillarité. Voici les résultats fournis par ces expériences :

EXPÈR.	LIEU DE PRISE.	CULTURE ANAÉROBIE	CULTURE AÉROBIE
I	Vésicule.	Radiiformis. Enterocoque.	0
II	Vésicule.	0	0
III	Cholédoque. au 1/3 moyen.	Perfringens. Enterocoque.	Staphylocoque.
IV	Vésicule.	0	0
V	Cholédoque. au 1/3 supér.	Perfringens. Fragilis.	0
VI	Cholédoque. au 1/3 moyen.	Perfringens. Fragilis.	0
VII	Vésicule.	Enterocoque. Coli-Bacille.	Coli-Bacille.
VIII	Cholédoque. au 1/3 supér.	Enterocoque.	0
IX	Cholédoque. au 1/3 moyen.	Entérocoque. Perfringens.	Coli-Bacille.

D'une manière générale les voies biliaires sont infectées. Dans la moitié des cas, la vésicule biliaire ne l'était pas en anaérobies, elle n'a contenu d'aérobies qu'une fois sur quatre.

Des expériences similaires ont été effectuées par Gilbert et Lippmann dans le cas d'affections des voies biliaires. Les résultats paraissent plus décisifs.

AFFECTION	CULTURES ANAÉROBIES	CULTURES AÉROBIES
Néoplasme cholécystite	Coli-bacille.	Coli-Bacille.
Cholécystite calculieuse	Entérocoque. B. Ramosus.	
Cholécystite lithiasique	Coli-Bacille.	Coli-Bacille.
Cholécystite lithiasique	Perfringens. Stroptocoque.	
Cholécystite caculeuse	Stroptocoque. Coli-Bacille.	

Ainsi qu'il était logique de le penser, dans les infections des voies biliaires on retrouve les agents pathogènes : ces expériences nous montrent en tous cas que la bile constitue un bon milieu pour de nombreuses bactéries.

Une étude systématique chez l'homme et les animaux a été effectuée par Van der Reis dans un article publié par le *Centralblatt für Bakteriologie* de Iena. Les expériences ont porté sur une série de cadavres et un grand nombre d'animaux de boucherie. Toutes les précautions ont été prises par cet auteur pour effectuer d'une manière aseptique le prélèvement de la bile : on évite ainsi toute contamination ou tout chauffage préjudiciable aux germes pouvant exister dans la bile.

La première série d'expériences de Van der Reis a porté sur la bile humaine. Les résultats consignés dans le tableau suivant nous donnent la cause du décès, le moment du prélèvement et de l'ensemencement.

TABLEAU I DE VAN DER REIS.

Bile humaine.

BILE N ^o	CAUSE DU DÉCÈS	PRÉLÈVEMENT, ENSEMENCEMENT après la mort.		RÉSULTAT
1	Apoplexie	2 heures	2 1/2 heures	Sterile
2	Péritonite	2 »	3 3/4 »	id.
3	Septicémie	2 »	3 »	id.
4	Pneumonie	3 »	3 3/4 »	id.
5	Appendicite	3 »	3 3/4 »	id.
6	Néphrite chron.	3 »	3 3/4 »	id.
7	id.	3 »	3 3/4 »	id.
8	Néphrite	3 1/2 »	4 1/4 »	id.
9	Tubercul. pulm.	4 »	5 »	id.
10	id.	4 »	4 1/2 »	id.
11	Néphrite	5 »	6 »	id.
12	Tubercul. pulm.	6 »	7 »	id.
13	Epithélioma	6 1/2 »	7 »	id.
14	Épithélioma	8 »	8 1/2 »	id.
15	Encéphal. léthar.	8 »	8 1/2 »	id.
16	Pneumonie	9 »	9 1/2 »	id.
17	Méningite épid.	15 »	16 »	id.
18	Mal. psychique	16 »	17 »	id.
19	Septicémie	19 »	19 1/2 »	Staphylo
20	Typhoïde	48 »	48 1/2 »	B. Typh.

En résumé toutes les biles se sont montrées stériles quelle que fut la cause du décès : il est à remarquer seulement que dans ce tableau ne figurent aucune infection des voies biliaires. Les deux seules biles qui présentèrent une culture n'ont été recueillies que 19 et 48 heures après la mort et dans deux cas de septicémies : on peut donc admettre qu'il s'est agi, dans ces deux cas, soit d'un passage de ger-

mes *post-mortem*, soit d'une infection généralisée de l'organisme.

Les expériences pratiquées avec la bile de différents animaux ont porté sur 112 cas : 3 biles de bœuf et 1 bile de porc seulement ne se montrèrent pas stériles. Il est à remarquer que toutes les biles prélevées moins de 30 minutes après la mort demeurèrent stériles. Les biles qui ont été cultivées ont été recueillies au delà de ce laps de temps après la mort, et dans 1 des cas l'intestin avait été ouvert avant que la vésicule ne fut liée. On peut donc admettre dans ces cas un refoulement des germes *post-mortem*.

Nous concluons donc en résumé que les biles d'hommes ou d'animaux ne présentent pas de grosses différences au point de vue de leur teneur en germes, que dans la grande majorité des cas la bile est stérile, que cette stérilité est toujours constatable si le prélèvement a été effectué peu de temps après la mort.

ACTION DE LA BILE SUR LE PNEUMOCOQUE

C'est Neufeld le premier, en 1900, qui a signalé l'action particulièrement intéressante de la bile sur le pneumocoque. Dans ses expériences primitives, cet auteur prend 1 à 2 cc. de culture pneumococcique et y ajoute 0 cc. 1 de bile. En quelques minutes la culture s'éclaircit et les germes se dissolvent. Que l'on pratique un examen direct au microscope, des ensemencements ou des inoculations, les résultats demeurent constamment négatifs : les bactéries ont bien été détruites par la bile. De plus le liquide obtenu possède des propriétés vaccinales : injecté à un animal, il lui permet de supporter ultérieurement l'inoculation de doses considérables de culture pneumococcique.

Ce phénomène de bactériolyse s'effectue à la température ordinaire du laboratoire. Les variations de température n'exercent pas sur lui une grosse influence : si l'on place le mélange à l'étuve à 37°, la rapidité de destruction des bacilles par la bile n'est pas augmentée, cependant dans une glacière à 0° le phénomène est un peu retardé.

Les biles de diverses origines exercent toutes la même action sur le pneumocoque, cependant leur activité est variable : on peut classer en premier lieu les biles de cobaye et de lapin qui sont les plus actives. Les biles d'homme, de chien, de chat, de chèvre possèdent un pouvoir bactériolytique moins prononcé.

Nicolle et Adil-Bey, en 1907, ont pratiqué de très intéressantes recherches sur la destruction du pneumocoque par la bile. Ils ont effectué leurs travaux en employant un pneumocoque virulent pour le lapin, qui, à la dose de 10 cc. de culture amenait très rapidement la mort de l'animal. Les

recherches pratiquées par ces deux auteurs peuvent être divisées en deux séries bien distinctes : Recherches *in vitro* et *in vivo*.

1° Recherches *in vitro* :

La bile de bœuf s'est montrée moins active que celle du lapin, cependant elle éclaircit rapidement 10 fois son volume de culture. Après stérilisation à 115°, son pouvoir bactériolytique reste le même.

Nicolle et Adil-Bey ont ensuite voulu savoir si les différents produits composants de la bile avaient la même action que le composé et ils se sont tout d'abord adressés au choléate de soude : ce produit ajouté aux cultures pneumococciques dans la proportion de 1 pour 10, les dissout aussi bien que la bile de bœuf : l'éclaircissement de la culture demande une heure ; si l'on augmente la dilution jusqu'à 1 pour 200, l'éclaircissement demeure incomplet, à moins, cependant, d'ajouter un sel alcalino-terreux tel que le sulfate de magnésie dans la proportion de 2 %, qui exerce une action favorisante analogue à celle de l'hémolyse par la bile (recherches de Nolf).

Le choléate de soude donne une solution acide : son alcalinisation n'augmente pas le pouvoir bactériolytique.

Les sels biliaires peuvent être classés par ordre d'activité décroissante : chénocholate (Grübler), choléate (Merck), taurocholate (Grübler), glycocholate (Nicolle et Adil-Bey). L'action la plus lente et la plus incomplète est celle de l'hypocholate.

D'après Nicolle et Adil-Bey les cultures en bouillon Martin ascite (1/3 de liquide d'ascite) seraient moins solubles que celles en bouillon Martin ordinaire : le choléate au 1/10 n'amène qu'une bactériolyse incomplète. Les cultures en bouillon sucré ¹ précipitent le choléate par leur acidité : si on les alcalinise, elles sont absolument réfractaires.

(1) Bouillon ordinaire peptonisé à 2 o/o, glucosé à 5 o/o.

Tous les pneumocoques expérimentés par Nicolle et Adil-Bey se sont montrés à peu près également solubles par l'adjonction de bile, de choléate ou de sels biliaires. Ces deux auteurs considèrent donc cette solubilité comme le caractère le plus saillant du pneumocoque, comme un moyen de diagnostic instantané et comme un procédé d'épuration de cultures impures où le pneumocoque se trouverait mélangé. Nous verrons plus loin, qu'à cette opinion vraie dans l'ensemble, il faut cependant faire subir quelques restrictions.

2° Recherches *in vivo* de Nicolle et Adil-Bey :

Dans son travail primitif, Neufeld avait montré que la solution : bile et culture pneumococcique injectée dans l'organisme d'un animal exerçait sur lui une action vaccinante. Nicolle et Adil-Bey ont vérifié cette donnée et montré que l'animal succombait à l'épreuve avec un retard marqué sur un témoin, présentant de plus une stérilité complète du sang et des organes.

Expériences de Nicolle et Adil-Bey :

Un lapin de 1.200 gr. reçoit sous la peau 2 cc. de culture pneumococcique éclaircie par 2/10 de centimètre cube de bile de lapin (contact de 24 heures en tube scellé et fréquemment agité). Après 10 jours, on lui inocule sous la peau 10 cc. de culture sans aucun effet alors qu'un animal témoin succombe en 1 jour 1/2.

Un lapin de 1.200 gr. inoculé comme ci-dessus. Même épreuve au bout de 10 jours. L'animal meurt en 5 jours et demi avec stérilité du sang et des organes.

Mêmes expériences pratiquées avec le choléate de soude au lieu de bile :

Un lapin de 1.820 gr. reçoit sous la peau 2 cc. de culture pneumococcique éclaircie par 2 milligr. de choléate sec (contact de 24 heures comme ci-dessus). Epreuve prati-

quée le 10^e jour : aucun effet. Un animal témoin meurt en 2 jours.

Un lapin de 1.700 gr. Même expérience : l'animal meurt en 11 jours avec stérilité du sang et des organes.

Influence de la filtration :

Les cultures éclaircies par le choléate conservent leur pouvoir vaccinant après filtration au Berkefeld, mais à condition de forcer les doses. 5 cc. de filtrat constituent le volume limite au-dessous duquel on ne peut descendre.

Un lapin de 1.800 gr. reçoit 5 cc. de filtrat (contenant 5 milligr. de choléate) sous la peau; 10 jours après, épreuve par l'inoculation de 10 cc. sans aucun résultat alors qu'un animal témoin meurt en 22 heures.

Un lapin de 2.040 gr. reçoit 5 cc. de filtrat (contenant 5 milligr. de choléate et 100 milligr. de sulfate de magnésie) sous la peau. L'épreuve effectuée 10 jours après n'est suivie d'aucun résultat.

Un lapin de 1.760 gr. reçoit 5 cc. de filtrat (contenant 5 milligr. de choléate) sous la peau. Epreuve après 10 jours. Mort de l'animal en 15 jours 1/2 avec stérilité du sang et des organes.

Ces diverses expériences de Nicolle et Adil-Bey établissent donc nettement : 1° l'action immédiate de bactériolyse du pneumocoque par la bile ou les sels biliaires; 2° l'action médiate, vaccinnante de cette solution bile-pneumocoque pour l'organisme auquel on l'injecte.

Aucune différence n'a été signalée vis à vis des quatre races de pneumocoques.

Cette action bactériolytique n'est cependant pas absolue et nous allons voir qu'une propriété du pneumocoque marche parallèlement à sa solubilité dans la bile : c'est la virulence. En effet, Cotoni étudiant le pneumocoque, en 1912, dans sa thèse, pratiqua l'épreuve de la bile sur 52 races de pneumocoques : 20 seulement furent solubles, 32 demeurerent insolubles.

Dans les expériences de Truche, Cotoni, Mlle Raphael, en 1913, sur 74 échantillons, 34 furent solubles, 40 demeurèrent insolubles.

Cotoni suivit donc un pneumocoque pendant un an dans le but d'étudier ce rapport entre la solubilité et la virulence. Il s'agissait d'un microbe isolé d'une urine purulente, conservé à 0° dans de la gélatine et repiqué de temps à autre. Les résultats de son expérimentation sont consignés dans le tableau suivant :

DATE	VIRULENCES POUR LA SOURIS.	Solubilité dans la Bile.
Juillet 1910.	1 cc : Mort en 3 jours 1/2.	Insoluble.
Octobre.	Avirulent.	Insoluble.
Mars 1911.	Avirulent.	Insoluble.
Mai.	10 cc : Mort en 2 jours.	Soluble.
Juin.	10 cc : Mort en 40 heures.	Très soluble.
Juillet.	10 cc : Mort en 40 heures.	Soluble.

Cette série d'expériences pratiquées sur le même pneumocoque montre bien la solubilité marchant de pair avec la virulence du bacille.

Truche, Cotoni, Mlle Raphael, en 1913, ont étudié d'une façon particulière l'épreuve de la bile et les rapports qui existent chez les différents échantillons de pneumocoque entre la solubilité et la virulence.

Technique suivie :

Ajouter à 1 cc. de culture âgée de 24 heures en milieu T, III gouttes d'un mélange de bile de lapin et de glycérine (à parties égales la glycérine est employée comme agent de conservation). Dans les cas types l'éclaircissement est complet en quelques minutes; dans les autres, il est incomplet ou nul.

Résultats :

Neufeld considérait la solubilité comme un caractère constant. Il n'avait rencontré qu'un échantillon insoluble (pathogène pour la souris mais inoffensif pour le lapin).

Sur 74 échantillons examinés par Truche, Cotoni, Mlle Raphael, 30 furent solubles, 40 insolubles. Etudiant le rapport avec la virulence, ces auteurs ont remarqué que la souris, le lapin, le cobaye représentaient vis à vis du pneumocoque 3 espèces de moins en moins sensibles.

Les échantillons qui tuent le lapin (et à plus forte raison le cobaye) sont généralement solubles dans la bile; la réciproque n'est pas nécessairement vraie.

Les échantillons qui ne tuent pas la souris (au centimètre cube) sont insolubles. Les échantillons très virulents sont toujours solubles. Les échantillons moyennement virulents pour la souris apparaissent tantôt complètement, tantôt incomplètement solubles, ou demeurent réfractaires à la bile.

La solubilité peut varier pour un même échantillon. Des pneumocoques conservés en gélatine à la glacière présentent une virulence variable. Les germes très virulents ne subissent habituellement pas de modifications; les germes peu actifs ou inactifs peuvent présenter des oscillations de leur pouvoir pathogène. Truche, Cotoni, Mlle Raphael ont recherché pour ces échantillons le sort respectif de la solubilité et de la virulence :

1° Les deux propriétés demeurent fixes :

Un pneumocoque soluble et très virulent a conservé après 14 mois de glacière solubilité et virulence.

Un pneumocoque avirulent et insoluble isolé par Pinoy est demeuré tel dans les mêmes conditions.

2° L'une des deux propriétés varie :

La virulence peut augmenter sans qu'apparaisse la solubilité. Il s'agit de pneumocoques insolubles et inactifs.

Après quelques mois ils sont toujours insolubles, mais on assiste à l'augmentation de leur pouvoir pathogène.

Plus souvent on assiste à la chute de la virulence, la solubilité demeurant intacte :

Un pneumocoque humain soluble et très virulent (tuant le cobaye au cc.) conserve après 15 mois de glacière sa solubilité initiale alors qu'a baissé son pouvoir pathogène (il est inoffensif pour le cobaye).

La solubilité peut disparaître sans que s'éteigne la virulence :

Les auteurs n'ont jamais vu apparaître la solubilité chez un pneumocoque qui demeure avirulent.

3° Les deux propriétés varient :

Tantôt dans le même sens : la perte de la virulence peut s'accompagner de la perte de la solubilité, le retour de la virulence peut s'accompagner du retour de la solubilité : Expérience analogue à celle publiée par Nicolle et Adil-Bey.

Tantôt en sens inverse : Truche, Cotoni, Mlle Raphael n'ont jamais observé de diminution de la virulence accompagnée d'apparition ou d'augmentation de la solubilité, mais la virulence peut croître et la solubilité demeurer nulle :

*Cas d'un échantillon humain conservé à la glacière,
modérément actif.*

DATE	DOSE MORTELLE POUR LA SOURIS (intra-musculaire).	EPREUVE DE LA BILÉ
1910 Décembre.	1 cc (1/2 de cas).	Soluble.
1911 Janvier.	10-1 cc.	Soluble.
Février.	1 cc.	Insoluble.
Mars.	Survie après 1 cc.	Insoluble.
Avril.	1 cc tue toujours.	Insoluble.
Mai.	Survie après 1 cc.	Insoluble.
Juin.	10-3 cc.	Insoluble.
Juillet.	10-3 cc.	Insoluble.

Donc, en résumé, on peut poser que tout pneumocoque virulent est soluble dans la bile ou ses sels, que cette solubilité varie à peu près exactement comme la virulence et proportionnellement, que le pneumocoque dissous est vaccinant pour l'organisme.

La première de ces propriétés a reçu une application en pathologie : Gabriélides et Morax ont employé les sels biliaires dans le traitement des ulcères à pneumocoques de la cornée. Elle en a également une dans le domaine du diagnostic : Cotoni et Lévy ont employé la bile pour différencier dans certains cas le pneumocoque du streptocoque, qui est, lui, parfaitement insoluble dans la bile.

ACTION DE LA BILE SUR LE MENINGOCOQUE

Nous venons de voir l'action particulièrement intense de la bile sur le pneumocoque et ses cultures, le méningocoque, que nous allons étudier maintenant, va nous présenter les mêmes particularités.

Lieberknecht expérimenta sur des méningocoques et des pseudo-méningocoques. 10 échantillons de méningocoques furent dissous par du taurocholate de soude : l'ensemencement ou l'inoculation de microbes ainsi traités restèrent négatifs. A l'examen direct au microscope, Lieberknecht ne trouva que quelques rares cocci intacts et bien colorés. Tous les autres apparurent profondément dégénérés, flous, à contours indistincts.

Influence de la dilution :

Différents auteurs ont voulu déterminer l'influence de la quantité de bile par rapport à la culture microbienne :

Koch Raymond, expérimentant à l'Institut Pasteur, a émulsionné les microbes directement dans de la bile de bœuf : l'action est presque instantanée : les microbes sont dissous et la bile reste claire. Au microscope, les méningocoques ont complètement disparu.

Avec de la bile diluée dans de l'eau physiologique à $1/2$, $1/4$, $1/8$, la dissolution du méningocoque se produit encore, mais moins rapidement. Au microscope on voit encore quelques rares microbes à peine colorés, pâles, indistincts, en état de bactériolyse complète.

Des résultats identiques ont été obtenus par Dopter :

Cet auteur verse dans une série de tubes à essais 10 cc. de bile diluée à des taux différents et y ajoute 2 gouttes d'une émulsion microbienne épaisse (un tube d'agar émulsionné dans un centimètre cube d'eau physiologique).

Avec de la bile de bœuf à des solutions élevées ($1/2$, $1/4$, $1/5$) on observe au bout de 10 à 20 minutes une dissolution rapide qui se traduit par l'éclaircissement complet du milieu tandis qu'une émulsion témoin reste trouble.

Avec une solution à $1/8$, $1/20$ on constate encore un léger trouble montrant, par conséquent, qu'il n'y a eu qu'une dissolution partielle.

Avec une solution à $1/50$ pas de dissolution. Ces divers résultats ont été confirmés par l'examen microscopique.

Avec de la bile de lapin les résultats obtenus ont été identiques.

Influence des sels biliaires :

Comme pour le pneumocoque, on a déterminé l'action des sels biliaires sur les cultures méningococciques, Raymond Koch a employé le taurocholate de soude : il a observé, comme avec la bile, une destruction du méningoco-

que. Cependant, ici, l'action est beaucoup moins rapide : le liquide n'est éclairci qu'au bout de 24 heures de contact, et il persiste un léger trouble. A l'examen microscopique, on remarque dans la préparation quelques microbes ayant perdu leurs dimensions normales, apparaissant punctiformes et presque incolores.

La même expérience pratiquée avec le choléate de soude a laissé un assez grand nombre de microbes intacts et normalement colorés.

Dopter a employé, lui aussi, le taurocholate de soude. Ses expériences ont été conduites de la même façon qu'avec la bile. Cet auteur a observé la même bactériolyse, mais il la signale également moins accusée.

Dans une dilution au 1/4, la bactériolyse est complète en 20 minutes; au 1/8, dissolution presque complète; au 1/10, nous atteignons la dilution limite au-dessous de laquelle la bactériolyse est nulle.

Influence de la varité de méningocoque :

Dopter a observé une action bactériolytique sensiblement égale avec les méningocoques A, B, C aussi bien en employant la bile que les sels biliaires. Avec les pseudo-méningocoques la dissolution s'observe toujours, cependant elle est plus faible.

Action sur le « diplococcus crassus » :

Lieberknecht étudiant l'action du taurocholate de soude sur le *diplococcus crassus*, avait déjà noté que ce germe restait parfaitement intact.

R. Koch pratiqua une émulsion de *diplococcus crassus* dans de la bile de bœuf comme il l'avait fait pour le méningocoque. Mais alors que les tubes contenant ce germe s'éclaircissaient plus ou moins rapidement, le *diplococcus crassus*, au contraire, déterminait un trouble abondant, persistant indéfiniment sans que le liquide s'éclaircisse sen-

siblement. Résultats parfaitement identiques en employant du taurocholate de soude.

Dopter enfin, dans ses expériences a noté une bactériolyse nulle ou à peine perceptible avec le *diplococcus crassus*.

Nous pouvons donc admettre que le *diplococcus crassus* ne présente pas le même phénomène de bactériolyse dans la bile que les méningocoques.

En résumé, tous les échantillons de méningocoques sont dissous par la bile. L'action des sels biliaires semble moins intense, celle, en particulier, du choléate extrêmement faible, à l'opposé du pneumocoque. Le *diplococcus crassus*, lui, résiste à l'action de la bile et de ses sels.

ACTION DE LA BILE SUR LE GONOCOQUE

L'action typique de la bile sur le pneumocoque et le méningocoque va se retrouver intégralement pour le gonocoque. L'expérience de Neufeld réussit parfaitement.

On prend 2 cc. de culture de gonocoque en bouillon-ascite de 36 heures, on y ajoute 0 cc. 2 de bile de lapin : on constate l'éclaircissement rapide du milieu. Les ensemencements ou les recherches microscopiques demeurent négatives et montrent la destruction complète du gonocoque.

Influence de la dilution :

Cette recherche a été pratiquée par Jungano. Il a employé 1 centimètre cube de culture gonococcique sur gélose ascite diluée dans 8 cc. de bouillon ascite. La dose minima pour assurer la dissolution du gonocoque est de 0 cc. 2 de

bile de lapin diluée au 1/10 avec du bouillon ascite. Si l'on emploie seulement 0 cc. 1 de cette dilution, la bactériolyse peut se produire après 8 heures, mais les résultats ne sont pas constants.

Jungano a essayé d'abaisser cette dose minima de bile en ajoutant une solution de sulfate de magnésie qui favorise en général l'action de la bile. Ces essais ont échoué, aussi bien en employant la solution isotonique de sulfate de magnésie du commerce à 8 p. 100 que les solutions hypertoniques à différents titres.

Influence des sels biliaires :

Le choléate de soude en solution du commerce à 10 p. 100 exerce sur le gonocoque la même action que la bile : il agit dans les mêmes proportions que la bile de lapin.

Influence de la phagocytose :

Dans un but thérapeutique, Jungano a recherché si la présence de leucocytes pouvait gêner l'action de la bile. Il a pratiqué deux sortes d'expériences. Il a étudié la phagocytose *in vitro* d'une part, puis dans le péritoine de tout jeunes cobayes d'autre part. Dès que l'examen microscopique permettait de déceler une phagocytose assez prononcée, Jungano ajoutait de la bile directement dans le premier cas *in vitro*, après avoir retiré l'exsudat dans le deuxième cas *in vivo* : Dans les deux séries d'expériences la bile manifestait son pouvoir bactériolytique ordinaire.

Ces résultats se rapprochant de ce qui se passe dans l'urèthre humain aux premiers stades de l'infection gonococcique, Jungano a essayé le traitement de la blennorragie par la bile. Il a employé le choléate de soude à 1/100 en grands lavages et semble avoir obtenu d'assez bons résultats, application intéressante de la bactériologie à la thérapeutique.

En résumé : action bactériolytique nette sur le gonocoque de la bile et de ses sels; application possible de cette particularité à la thérapeutique.

ACTION DE LA BILE SUR LE BACILLE TETANIQUE

Le Bacille Tetanique ensemencé dans de la bile de bœuf stérilisée ne donne aucune culture.

Ensemencé dans du suc pancréatique et du suc entérique séparément, il fournit une culture faible. Le mélange de ces deux sucs donne une culture un peu plus abondante. Si l'on ajoute à ce mélange une quantité de bile même minime, 1/10 par exemple, le milieu devient impropre à la culture du bacille tétanique.

La bile est donc un antiseptique puissant contre le bacille tétanique.

ACTION SUR LES BACILLES DYSENTERIQUES

Des expériences pratiquées en 1903 par Vaillard et Dop-ter sur divers animaux leur permirent de reproduire l'affection dysentérique par presque toutes les voies d'introduction du bacille, sauf cependant la voie digestive. Ils firent même ingérer à l'animal un irritant tel que l'huile de croton, avant l'absorption de la culture dysentérique sans obtenir de résultat positif. Introduisant directement de faibles doses de cultures dans la vésicule biliaire d'un lapin, l'animal succombait au bout de 5 à 7 jours en moyenne, présentant de la paralysie du train postérieur et un œdème hyperémique de la muqueuse du gros intestin. La bile n'a-

vait donc pas empêché dans cette expérience l'action néfaste pour l'organisme, du bacille dysentérique.

Vincent, en 1908, pratiqua de nombreuses inoculations de bacilles dysentériques à des lapins et à des cobayes : il rechercha systématiquement la présence de ces bacilles dans la vésicule biliaire de l'animal et ne l'y retrouva généralement pas : chez le cobaye, par exemple, le bacille dysentérique n'était retrouvé que 3 fois sur 17 cas.

Les expériences de Vincent amenèrent Dopter et Sacquépée à écrire que le bacille de Shiga ne poussait pas dans la bile stérilisée de l'homme, du bœuf ou du cobaye, que, de plus, il était tué par ce produit puisqu'il y disparaissait 4, 6 ou 7 jours après l'ensemencement. Ces deux auteurs ajoutaient que dans l'infection dysentérique humaine aussi bien que dans l'infection expérimentale par voie veineuse, ces germes ne se retrouvent pas dans la bile qui semble donc posséder vis à vis d'eux un pouvoir microbicide.

Marbais a repris, en 1918 et 1919, l'étude de cette action de la bile sur les bacilles dysentériques. Il est parti des deux faits suivants : la disparition des bacilles dysentériques recherchés dans les selles des malades coïncidait avec un afflux de bile dans le canal intestinal; d'autre part, expérimentalement, pratiquant une hémoculture à Bacilles de Shiga il la trouvait positive, ensemencant une deuxième fois le sang du même malade dans de la bile, l'hémoculture restait négative : ces deux faits semblaient établir une action nettement empêchante de la bile sur la vie des bacilles dysentériques. Marbais pratiqua donc des recherches expérimentales avec de la bile de bœuf chauffée à 120°.

Il ensemença des tubes de cette bile avec une anse de culture contenant environ 1 milliard de bacilles : ces ensemencements furent pratiqués avec 14 souches de Shiga, 2 de Hiss, 1 de Flexner, tubes placés à 37°.

Le lendemain, il prélevait 1 cc. de bile, l'ensemencait dans du bouillon placé à l'étuve à 37°. Au bout de 24 heures certains tubes restaient clairs, d'autres devenaient trou-

bles. Il contrôlait la présence du bacille dans les tubes au moyen de gélose tournesolée.

Résultats obtenus : Sur 14 Shiga, 7 n'ont pas donné de culture.

Les 2 Hiss et le Flexner n'ont pas été empêchés de cultiver, même après un séjour de 48 heures dans la bile portée à 37°.

Dans une deuxième série d'expériences, Marbais et Causade ont repris ces 7 souches qui n'avaient primitivement pas cultivé dans la bile. Ils les ont repiquées sur de la vieille bile peptonée cette fois à 7% : 3 souches ont donné une riche culture, 4 seulement sont restées stériles.

Cette série d'expériences ayant porté sur de la bile stérilisée à 120°, et sur 17 souches de Bacilles dysentériques au total, n'en a montré que 4 ayant été parfaitement stérilisées au contact de la bile. Il semble donc qu'on puisse en revenir de l'opinion primitive sur l'action empêchante de la bile vis à vis des bacilles dysentériques.

Cependant, en février et mars 1919, Vincent rappelle ses expériences datant de 1908, citées plus haut, et au cours desquelles il n'avait retrouvé de bacilles dysentériques dans la vésicule biliaire de cobayes inoculés que 3 fois sur 17 cas. Il ajoute que les races Shiga-Krüseensemencées dans la bile de bœuf, cobaye, homme (cette dernière stérilisée), ne s'y multiplient pas. Il en conclut donc que la bile serait un milieu nettement défavorable : les bacilles Shiga-Krüse et Flexner, très vivaces, s'y conservaient *in vitro* mais ne s'y multiplieraient pas.

Les expériences ci-dessus, ayant été pratiquées avec de la bile stérilisée à 120°, on pouvait se demander si les résultats seraient identiques avec de la bile fraîche. Marbais pratiqua ces recherches en 1919 dans l'espoir d'en tirer des conclusions se rapprochant davantage de l'action *in vivo*.

Il préleva de la bile dans des conditions rigoureusement aseptiques, la plaça pendant plusieurs jours à l'étuve à 37° afin d'en contrôler la stérilité. Cette preuve ayant été faite,

il ensemença dans la bile 15 souches Shiga, 5 Hiss, 1 Flexner et maintint ses tubes à l'étuve à 37°. Tous les deux ou trois jours il pratiqua des repiquages sur tubes d'eau peptonée pour contrôler la vitalité des germes.

Après 18 jours, tous étaient vivants.

Après 28 jour, les races Hiss et Shiga étaient stérilisées.

Marbaix conclut donc que la bile fraîche constituait un bon milieu de conservation pour les bacilles dysentériques.

D'ailleurs Hirokawa était arrivé aux mêmes conclusions en établissant que le bacille Flexner donnait une culture abondante et à colonies innombrables dans de la bile prélevée aseptiquement. Le Shiga y poussait également mais donnait des cultures moins riches.

En 1921, l'auteur allemand Van der Reis a repris cette étude de l'action de la bile sur un grand nombre de bactéries. Voici la technique employée par cet auteur :

La bile est répartie par 5 cc. dans des tubes à essai. On l'ensemence avec les diverses bactéries chaque fois avec une anse d'une culture d'une anse de 24 heures. Une première série des tubes inoculés est agitée énergiquement, 10 cc. sont ajoutés à de l'agar refroidi à 42°, agités de nouveau et enfin répandus sur plaques mises 24 heures en incubation.

Les 2^e et 3^e séries des tubes de bile ensemencée sont placées en 6 fois à l'étuve puis façonnées sur plaque avec de l'agar, pour établir si la durée du contact influence l'action de la bile. Pour chaque série un contrôle était établi exactement dans les mêmes conditions, mais les germes étaient simplement ensemencés en bouillon au lieu de bile. La numération des colonies ayant grandi sur plaque était pratiquée après 24 heures, avec l'appareil de Wolffhügel lorsque le nombre des colonies le demandait. Lorsque les colonies s'étaient développées d'une façon luxuriante, on s'aidait du dénombrement microscopique. Chaque fois 20 champs microscopiques étaient dénombrés avec l'appareil suivant : Oculaire Leitz n° 1, objectif 3, tubulure de 160 m/m dont le rayon du champ de vision était de 1 m/m.

EXPERIENCES DE VAN DER REIS

Bacille dysentérique Shiga-Krüse dans la bile.

TABLEAU VIII

PROVENANCE DE LA BILE			Recueil	Ensemencement	NOMBRE DE COLONIES			
					APRÈS LA MORT	Aussitôt	Après 6 h.	Après 12 h.
Bile Humaine	N ^o 14	8 h.	8 h. 1/2	33	4 646		6 540	
—	N ^o 6	3 h.	3 h. 3/4	44	3 780		11 620	
—	N ^o 7	3 h.	3 h. 3/4	108	4 020		22 288	
Bile de Bœuf	N ^o 6	30 min.	2 h.	30	9 245		12 907	
—	N ^o 16	60 min.	1 h. 3/4	25	7 396		18 485	
—	N ^o 9	30 min.	2 h.	20	3 698		19 044	
Bile de Porc	N ^o 29	15 min.	1 h. 3/4	28	162		10 205	
—	N ^o 42	30 min.	2 h.	32	32		9 733	
—	N ^o 32	20 min.	2 h.	9	206		13 540	
Bile de Mouton	N ^o 37	30 min.	2 h.	11			12 200	
—	N ^o 92	30 min.	2 h.	122		259	9 760	
—	N ^o 108	60 min.	2 h.	98		6300	10 476	
Contrôle en bouillon.				37	127-171		Infinit.	
				29	19 300		Infinit.	

Comme pour le paratyphique, l'accroissement du Shiga-Krüse après 6 heures n'est pas extrêmement considérable. C'est dans la bile de bœuf que le nombre des colonies est le plus grand, en deuxième lieu vient la bile humaine.

Après 24 heures, dans toutes les biles on peut encore compter le nombre des colonies, alors que sur les plaques de contrôle il est devenu infini. Ceci nous montre bien que si la bile n'arrête pas complètement le développement du bacille dysentérique Shiga-Krüse, elle n'en exerce pas moins sur lui une action nettement empêchante aussi bien après 6 que 24 heures de contact.

Expériences de Van der Reis : Bacille de Flexner.

Bacille dysentérique de Flexner dans la bile.

TABLEAU IX.

PROVENANCE DE LA BILE		Recueil	Ensemencement	NOMBRE DE COLONIES			
				APRÈS LA MORT		Aussitôt.	Après 6 h.
Bile Homme	N° 3	2 h.	3 h.	155	1.258		14.854
— —	N° 7	3 h.	3 h. 3/4	17	21.575		77.440
— —	N° 8	16 h.	17 h.	250	13.162		80.720
Bile de Bœuf	N° 10	30 min.	2 h.	54	11.616		15.094
— —	N° 12	60 min.	1 h. 3/4	4	10.542		2.962
— —	N° 17	60 min.	2 h. 1/2	476	2.490		162
Bile de Porc	N° 37	20 min.	2 h. 1/2	162	21.940		19.940
— —	N° 38	20 min.	2 h. 1/2	50	2.632		734
— —	N° 47	30 min.	2 h.	2	24.222		20.004
Bile de Mouton	N° 110	60 min.	2 h.	129			10.200
— —	N° 60	30 min.	2 h.	60		328	7.200
— —	N° 49	30 min.	4 h.	251		214	7.002
Contrôle				18	2.790		58.320
en bouillon.				11	14.520		Infinit.

Il ressort de ces expériences de Van der Reis que le bacille dysentérique type Flexner est tout autrement influencé par la bile que le type Shiga-Krüse.

D'abord après 6 heures l'accroissement du nombre des colonies est beaucoup plus marqué chez le Flexner. C'est dans la bile de porc que le Flexner présente l'accroissement le plus considérable alors que pour le Shiga c'était dans la bile de bœuf. En deuxième rang, pour le Flexner comme pour le Shiga, on trouve la bile humaine, mais avec un nombre de colonies beaucoup plus considérable pour le premier que pour le second. Dans l'ensemble, au bout de

6 heures, le nombre des colonies est assez sensiblement le même que celui du bouillon contrôle.

Après 24 heures, la bile de porc (qui nous avait offert le plus grand développement au bout de 6 heures) présente, sinon une diminution sensible des colonies, tout au moins un arrêt très net du développement. La bile humaine, au contraire décèle un développement abondant, se rapprochant de celui du bouillon contrôle. La bile de bœuf a donné lieu, elle aussi, à un accroissement surtout marqué pour le n° 10. La bile de mouton, dans l'ensemble, a donné un assez faible accroissement des cultures.

En résumé, la comparaison avec les bouillons de contrôle permet d'établir une différence constante entre les deux types de bacilles dysentériques étudiés. Van des Reis conclut, en effet, que le B. type Shiga-Krüse présente, au bout de 6 heures, une petite augmentation du nombre des germes, augmentation qui persiste après 24 heures. Le B. type Flexner, au contraire, offre un accroissement marqué au bout de 6 heures et un état stationnaire au bout de 24, sauf cependant pour les biles d'homme et de mouton dans lesquelles on note un léger accroissement.

Les expériences de Van der Reis et des auteurs précités n'ont porté que sur la vitalité des germes dysentériques dans la bile. M. le Professeur Auché a longuement étudié, dans des expériences pratiquées en 1908, l'action de la bile sur le développement et la virulence de ces bacilles. Il a bien voulu nous communiquer les résultats de son expérimentation que nous reproduisons ici.

EXPÉRIENCES DE M. LE PROFESSEUR AUCHÉ.

*ACTION DE LA BILE SUR LE DÉVELOPPEMENT
DES BACILLES DYSENTERIQUES*

PREMIÈRE SÉRIE. — *En bouillon.*

Il s'agit de bile de bœuf recueillie aseptiquement le 27 mai 1908, à 17 heures. Elle est très liquide, limpide, verte. On prépare aseptiquement des tubes dans les proportions suivantes :

- Tube n° 1. — Contient de la bile pure.
- n° 2. — Contient bile $1/2$ + bouillon $1/2$.
- n° 3. — Contient bile $1/3$ + bouillon $2/3$.
- n° 4. — Contient bile $1/4$ + bouillon $3/4$.
- n° 5. — Contient bile $1/5$ + bouillon $4/5$.

Le 29 mai 1908. — A 14 heures. — Ensemencement de tous les tubes précédents et d'un tube témoin de bouillon avec du bacille dysentérique isolé à Bordeaux par M. le Prof. Auché type Shiga.

Le 30 mai 1908. — A 16 heures. — Développement sensiblement le même dans les tubes 2, 3, 4, 5. Peu ou pas de développement dans le tube 1. Pas de trouble. Quelques très petits flocons en suspension après agitation du liquide, visibles par transparence en inclinant beaucoup le tube de façon à réduire l'épaisseur de la couche liquide.

Le 31 mai 1908. — A 16 heures. — Développement sensiblement le même dans les tubes 2, 3, 4, 5. Dépôt dans le fond du tube. Dans le tube 1 peu ou pas de développement, pas de dépôt au fond.

En résumé : action légèrement empêchante de la bile sur le développement du bacille dysentérique type Shiga.

DEUXIÈME SÉRIE. — *En gélose.*

Le 30 mai 1908. — Ensemencement par stries en tubes inclinés de bacilles dysentériques isolés par M. le Prof. Auché, type Shiga.

1^{er} tube. — Gélose ordinaire.

2^{me} tube. — Gélose et bile de bœuf à parties égales.

3^{me} tube. — Gélose 2/3 + bile de bœuf 1/3.

4^{me} tube. — Gélose 3/4 + bile de bœuf 1/4.

5^{me} tube. — Gélose 4/5 + bile de bœuf 1/5.

Le 30 mai, à 10 heures. — Ensemencement. — A 16 heures, développement sensiblement le même dans tubes 1, 3, 4, 5; moindre dans tube 2.

Le 31 mai, à 16 heures. — Développement sensiblement le même, peut-être un peu plus intense dans tubes 3, 4, 5 que dans tube 1. Un peu moindre, mais cependant abondant dans tube 2.

Le 1^{er} juin, à 16 heures. — Mêmes observations que ci-dessus. Développement un peu moindre dans le tube 2.

Le 17 juillet. — L'aspect des tubes est le même que le 1^{er} juin. Le développement est le plus abondant dans les tubes 3, 4, 5. Un peu moindre dans le tube 1, moindre dans le tube 2.

Réensemencement des 5 tubes sur gélose ordinaire.

Le 18 juillet 1908.

Tube 1. — Ligne blanche filiforme le long de la strie, donc très peu ou pas de développement. En un ou deux endroits la ligne est un peu plus blanche sur une longueur d'environ 1 cm. Le développement est là excessivement léger. Enfin sur une partie, la plus mince de la ligne, on trouve 3 à 4 points blanchâtres, très petits, qui sont probablement constitués par de petites colonies.

En résumé : Développement insignifiant. Rien dans le liquide de condensation.

Tube 2. — La strie est marquée par une ligne blanchâtre à peine visible, où le développement ne paraît pas exister. Mais le long de la strie se trouvent 20 à 30 colonies blanches, arrondies, isolées et éloignées les unes des autres. Elles mesurent 2 à 4 m/m de diamètre. Rapprochées et confluentes ou presque confluentes, elles sont plus petites et mesurent 1 à 2 m/m de diamètre. Léger dépôt blanc au fond du liquide de condensation.

Tube 3. — Dans la moitié inférieure de la strie, des colonies confluentes forment une trainée large de 2 m/m environ dans sa plus grande largeur. En haut, colonies s'épandant et dans la moitié supérieure n'existe qu'une ligne blanchâtre où le développement ne paraît pas exister.

Tube 4. — Ligne blanchâtre où le développement ne paraît pas exister. Rien dans le liquide de condensation.

Tube 5. — Idem.

Le 19 juillet.

Tube 1. — Comme la veille.

Tube 2. — Les colonies se sont agrandies. Les plus grandes mesurent 3 à 4 m/m. de diamètre, les plus petites 1 à 2 m/m.

Tube 3. — Colonie élargie : elle mesure en bas 4 à 5 m/m de largeur; elle occupe les 2/3 inférieurs de la hauteur de la gélose.

Tube 4. — Comme la veille, pas de développement.

Tube 5. — Idem.

TROISIÈME SÉRIE. — *En gélose.*

Expériences pratiquées avec de la bile recueillie aseptiquement le 27 mai 1908. La gélose étant fondue, on ajoute la quantité voulue de bile. On mélange et on laisse refroidir le tube incliné. Préparation d'un tube témoin avec gélose ordinaire. Mise à l'étuve à 37°.

Tube 1 contient 1 de bile pour 1 de gélose.

— 2	—	1	—	2	—
— 3	—	1	—	3	—
— 4	—	1	—	4	—

Le 14 aout 1908. — On pratique l'ensemencement de 3 séries de 4 tubes avec des bacilles d'origine différente.

Le 16 août 1908.

Sérieensemencée avec du Shiga.

Tube 1. — Colonie peu abondante le long de la strie, filiforme en certains points. Eau de condensation très trouble, dépôt blanc au fond.

Tube 2. — Colonie plus abondante que dans le tube 1, moindre que dans le tube de gélose ordinaire, plus transparente, plus mince et moins large.

Tube 3. — Colonie plus abondante que dans le tube 2, à peu près aussi large que sur gélose ordinaire, un peu plus transparente. Dépôt blanc dans l'eau de condensation, à peu près aussi abondant que dans la gélose ordinaire.

Tube 4. — Colonie un peu plus abondante que dans le tube 3, à peu près identique à celle de la gélose ordinaire. Dépôt blanc dans l'eau de condensation comme dans le tube de gélose ordinaire.

Sérieensemencée avec du bacille type Krüse.

Tube 1		
— 2	}	Mêmes caractères que précédemment.
— 3		
— 4		

Sérieensemencée avec bacille isolé par le professeur Auché à Bordeaux, type Shiga.

Tube 1		
— 2	}	Mêmes caractères que précédemment.
— 3		
— 4		

Le 17 août 1908.

Le tube 1 paraît exactement identique à un tube de gélose ordinaire.

Le développement des colonies a peu augmenté dans les tubes des 3 séries. Le rapport des colonies entre les différents tubes est resté le même.

QUATRIÈME SÉRIE. — *Mêmes mélanges chauffés à 115° pendant 10 minutes.*

Le 15 août 1908. — Ensemencement après refroidissement avec bacille type Shiga.

Le 16 août 1908. — Tous les tubes ont un peu plus végété que ceux du mélange non chauffé. Les cultures sont plus larges, plus épaisses.

Le 17 août 1908. — Développement beaucoup plus abondant que dans les tubes non chauffés. La culture en tube 4 est à peu près exactement identique à celle de la gélose simple.

En résumé, comme pour le bouillon, légère diminution de la vitalité des germes. Cette diminution paraît proportionnelle à la quantité de bile introduite dans le milieu de culture. La bile fraîche est un peu plus empêchante que la bile stérilisée qui donne des cultures plus abondantes.

CINQUIÈME SÉRIE. — *Bile fraîche aseptique.*

Le 13 août 1908. — On pratique les mélanges suivants avec de la bile recueillie aseptiquement le 17 mai 1908.

Tube 1. — Contient 1 de bile pour 1 de bouillon.

— 2	—	1	—	2	—
— 3	—	1	—	3	—
— 4	—	1	—	4	—
— 5	—	du bouillon pur.			
— 6	—	de la bile.			

Le mélange, non chauffé, est laissé 24 heures à l'étuve pour s'assurer de la non fermentation.

Le 15 août 1908. — Ensemencement avec bacille type Shiga.

Le 16 août 1908.

Bile pure. — Pas de végétation apparente, pas de dépôt au fond du tube, pas de trouble par agitation.

Tube 1. — Liquide clair avant agitation. Léger dépôt dans le fond du tube. Trouble léger par agitation.

Tube 2 (1 de bile, 2 de bouillon). — Liquide clair avant agitation. Dépôt un peu plus abondant dans le fond du tube. Trouble un peu plus intense par agitation.

Tube 3 (1 de bile, 3 de bouillon). — Liquide clair avant agitation. Dépôt un peu plus abondant au fond que dans le tube 2. Trouble plus intense par agitation.

Tube 4 (1 de bile, 4 de bouillon). — Liquide clair avant agitation. Dépôt plus abondant au fond que dans le tube 3. Trouble plus intense par agitation que dans tube 3, approximativement presque aussi intense que dans le bouillon contrôle.

Le 17 août.

Bile pure. — Pas de dépôt, pas de trouble par agitation.

Tube 1. — Dépôt abondant, trouble intense par agitation.

Tube 2. — Dépôt abondant, à peu près égal au tube 1, trouble intense par agitation.

Tube 3. — Dépôt abondant, à peu près égal au tube 1; trouble intense par agitation.

Tube 4. — Idem.

SIXIÈME SÉRIE. — *Mélange chauffé à 115° pendant 10 minutes.*

Le 15 août 1908. — Ensemencement avec bacille Shiga.

Le 16 août 1908.

Bile pure. — Claire avant agitation, dépôt assez abondant au fond du tube, trouble par agitation.

Tube 1. — Liquide clair avant agitation, dépôt un peu plus abondant que dans les tubes respectifs de la série précédente. Trouble un peu plus grand par agitation.

Tube 2. — Idem.

Tube 3. — Idem.

Tube 4. — Idem.

Le 17 août.

Bile pure. — Dépôt abondant, trouble par agitation.

Tube 1. — Dépôt abondant, trouble intense.

Tube 2. — Idem.

Tube 3. — Idem.

Tube 4. — Idem.

En résumé, ces deux séries nous présentent des résultats analogues aux précédents : diminution de la vitalité des germes à mesure qu'augmente le taux de la bile dans les tubes de bouillon jusqu'à tomber à zéro dans la bile pure et non chauffée. L'action empêchante est manifestement moins intense dans la bile stérilisée que dans la bile fraîche.

INFLUENCE SUR LA VITALITÉ D'UN CONTACT PROLONGÉ AVEC LA BILE

PREMIÈRE SÉRIE. — *Gélose bilée.*

En vue de déterminer l'action produite par un contact prolongé de la bile avec les cultures dysentériques, M. le Professeur Auché a pratiqué, au bout d'un mois et demi, des réensemencements de ses tubes d'expérience.

Le 2 octobre 1908. — Réensemencement sur gélose des tubes ensemencés le 15 août 1908 sur gélose additionnée de bile chauffée, de bile non chauffée, et sur gélose pure.

Le 7 octobre 1908. — Avec bacille type Shiga aucun des tubes n'a poussé, pas même celui réensemencé avec culture prise sur gélose pure.

Avec bacille type Shiga (bile non chauffée) : Aucun des tubes n'a poussé sauf celui ensemencé avec culture prise sur gélose pure.

Avec bacille type Shiga (bile chauffée) : Aucun tube n'a poussé sauf celui ensemencé avec culture prise sur gélose pure.

Si nous éliminons le premier bacille qui avait définitivement succombé, nous voyons qu'au bout d'un mois et demi les cultures sur gélose pure sont encore vivantes, tandis que toutes celles où il est entré de la bile ont succombé. Cette propriété paraît liée à l'action empêchante de la bile déjà signalée dans les expériences précédentes. Au cours de cette action de longue durée, la bile chauffée a présenté les mêmes propriétés que la bile non chauffée.

DEUXIÈME SÉRIE. — *Bouillon bilié.*

Bile pure. — Le bouillon ensemencé avec ancien tube de bile pure n'a pas poussé. Culture 0.

Tube 1 (Bi — Bo). — Le bouillon ensemencé avec ancien tube 1 a poussé.

Tube 2 (Bi. 1 + Bo. 2). — Le bouillon ensemencé avec ancien tube 2 a poussé.

Tube 3 (Bi. 1 + Bo. 3). — Le bouillon ensemencé avec ancien tube 3 a poussé.

Tube 4 (Bi. 1 + Bo. 4). — Le bouillon ensemencé avec ancien tube 4 a poussé.

Bacille Shiga. — Bile chauffée.

Bile pure. — Le tube de bouillon ensemencé avec ancien tube de bile pure n'a pas poussé. Culture zéro.

Dans tous les autres tubes. — Les bouillons ensemencés avec les anciens tubes à mélange variable ont poussé.

Donc, en bouillon comme plus haut en gélose, après un mois et demi de contact avec la bile tous les bouillons de titres différents réensemencés ont poussé. Les cultures en bile pure ont définitivement succombé. L'action est la même, qu'il s'agisse de bile fraîche ou de bile chauffée.

ACTION DE LA BILE SUR LA VIRULENCE DES BACILLES DYSENTERIQUES

EXPÉRIENCES DE M. LE PROFESSEUR AUCHÉ.

PREMIÈRE SÉRIE.

Lapin n° 1. Poids 2.250 grammes.

Le 1^{er} juin 1908. — Injection sous cutanée de 3 cc. d'un mélange à parties égales de bouillon et de bileensemencé le 29 mai.

Le 4 juin. — L'animal est paraplégique des quatre membres. Il est immobile et ne mange plus.

Le 5 juin. — Mort à 8 heures du matin.

Lapin n° 2. Poids 2.770 grammes.

Le 1^{er} juin 1908. — Injection sous-cutanée de 3 cc. de bouillon ordinaireensemencé de bacilles dysentériques en même temps que le tube précédent.

Le 4 juin. — Animal considérablement amaigri, se tient debout, s'agite, mais chancelle un peu sur son train postérieur.

Le 5 juin, à 13 heures. — Animal étendu sur le flanc; les quatre membres sont immobiles; la respiration est difficile.

Le 6 juin. — Animal trouvé mort et froid à 6 heures du matin.

Dans cette première expérience la virulence n'apparaît pas sensiblement modifiée.

DEUXIÈME SÉRIE.

Lapin n° 1. Poids 2.500 grammes. Animal témoin.

Le 17 août 1908. — Injection sous-cutanée de 3 cc. de bouillon ordinaireensemencé le 15 août avec bacilles type Shiga.

Le 20 août, à 8 heures. — Poil hérissé, inappétence, œil

triste. Pattes postérieures couvertes d'une diarrhée noirâtre. Pas de paralysies. L'animal crie lorsqu'on essaie de le prendre. Pas de lésion locale apparente.

Le 21 août. — Animal étendu sur le flanc, haletant; diarrhée profuse, liquide, verte. La patte postérieure droite est paralysée. Refroidissement de l'animal qui se blottit sous les pattes des autres. Localement, rien.

Le 22 août, à 10 heures 1/2. — L'animal vit toujours, œil anxieux. N'a rien mangé depuis deux jours. Train postérieur complètement paralysé. Diarrhée toujours intense, mort semblant imminente. — A 18 heures, même état.

Le 23 août. — L'animal, mort dans la nuit, est trouvé froid à 7 h. 1/2 du matin.

Lapin n° 2. Poids 2.460 grammes.

Le 17 août 1908. — Injection sous-cutanée de 3 cc. d'un tube contenant de la bile et du bouillon à parties égales (série non chauffée) ensemencé avec bacille Shiga le 15 août 1908.

Le 20 août, à 8 heures. — Bon état, grand appétit.

Le 21 août, à 8 h. 30. — Appétit sensiblement diminué. L'animal renfrogné reste dans un coin de sa cage. Pas de diarrhée; pas de refroidissement, pas de paralysie, mais rougeur vive au point d'inoculation dans une zone de 2 centimètres.

Le 22 août, à 10 heures. — Manque absolu d'appétit. Diarrhée verte et abondante. La rougeur locale a diminué.

Le 23 août, à 8 heures. — Appétit un peu revenu. Diarrhée très diminuée. Animal très triste.

Le 24 août, à 10 heures. — Peu de diarrhée, appétit tout à fait revenu, œil beaucoup plus vif. Localement, la rougeur a disparu.

Le 25 août. — Poids de l'animal : 2.000 grammes.

Le 26 août. — Très bon appétit, pas de diarrhée.

Le 28 août. — Idem.

Le 1^{er} septembre. — Bon état persistant.

Le 4 septembre. — Bon état.

Le 6 septembre. — Idem.

Le 9 septembre. — Très bon état. Poids : 2.180 grammes.

Le 15 septembre. — Rien à signaler.

Lapin n° 3. Poids 2.120 grammes.

Le 17 août 1908. — Injection sous-cutanée de 3 cc. d'un tube série non chauffée (Bile 1 + Bouillon 4) ensemencé le 15 août avec bacille type Shiga.

Le 20 août. — Bon état.

Le 21 août. — Diarrhée abondante, verte. Localement, rien. Appétit conservé.

Le 22 août. — Amélioration de la diarrhée, mais parésie de la patte postérieure droite. Localement, rien. L'animal mange encore un peu, mais sans grand appétit. Amaigrissement très sensible.

Le 23 août. — Diarrhée très légère; parésie diminuée. Bien meilleur appétit, mais tristesse très grande.

Le 24 août. — Parésie à peine à noter. Plus de diarrhée. Bon appétit. Œil plus vif.

Le 25 août. — Idem.

Le 26 août. — Idem.

Le 28 août. — Appétit un peu languissant. La parésie persiste légère. Grande tristesse, grand amaigrissement.

Le 30 août. — Moins d'appétit. Amaigrissement. Poids 1.520 grammes. Tristesse persiste.

Le 1^{er} septembre. — Etat normal.

Le 4 septembre. — Etat normal. Plus de tristesse.

Le 6 septembre. — Bon état qui a persisté jusqu'au 20. Poids : 1.895 grammes.

Lapin n° 4. Poids 2.300 grammes.

Le 17 août 1908. — Injection sous-cutanée de 3 cc. de bile pure chauffée et ensemencée le 15 août avec bacille Shiga.

Le 20 août. — Bon état.

Le 21 août. — Appétit diminué, mais persistant. Rougeur au point d'inoculation, léger œdème.

Le 22 août. — Rougeur et œdème du volume d'une grosse

noix au point d'inoculation. Pas de paralysie, mais gêne dans les mouvements causée par la tuméfaction. Appétit certainement diminué mais persistant. Pas de diarrhée.

Le 23 août. — Très grande amélioration dans l'état général. Localement l'œdème diminue et fait place à une escarre.

Le 24 août. — Bon état général. Localement, l'animal est porteur d'une escarre, verdâtre, couleur de bile, dure, sèche. Moins de tuméfaction; le pourtour de l'escarre paraît douloureux.

Le 25 août. — Idem. Poids, 2.010 grammes.

Le 26 août. — Même état général. L'escarre s'est agrandie et présente la forme d'une raquette; le centre est décollé, le fond rouge, saignant. Tout le reste noirâtre.

Le 28 août. — La croûte noirâtre se détache. Sillon d'élimination complet. Bon état.

Le 30 août. — La partie noirâtre s'est détachée, mettant à nu un cratère profond. Le fond est sanieux, du pus blanc est contenu dans la cavité; les bords sont rouges, saignotants.

Le 31 août. — Meilleur aspect de la plaie.

Le 2 septembre. — Bon état persiste au point de vue général. La plaie commence à se réparer.

Le 4 septembre. — La plaie se comble.

Le 9 septembre. — La plaie continue à se combler. Très bon état général.

Le 14 septembre. — Bon état local et général.

Le 18 septembre. — Guérison complète.

Le 20 septembre. — Repousse des poils aux alentours de la plaie. Poids, 2.220 grammes.

Lapin n° 5. Gros gris. Poids, 2.420 grammes.

Le 17 août 1908. — Injection sous-cutanée de 3 cc. de bile pure non chauffée, nonensemencée.

Le 20 août. — Bon état.

Le 21 août. — Appétit légèrement diminué.

Le 22 août. — Appétit légèrement diminué, mais cependant mange mieux que tous les autres. Aucun trouble.

Le 23 août. — Assez bon état.

Le 24 août. — Bien portant, excellent appétit.

Le 25 août. — Idem.

Le 26 août. — Idem.

Le 28 août. — Idem.

Le 30 août. — Animal un peu triste, à moins mangé. Poids : 2.255 grammes.

Le 2 septembre. — Bon état.

Le 5 septembre. — Idem.

Le 9 septembre. — Idem.

Le 15 septembre. — Bon état persistant. L'animal a repris son poids et son entrain.

Lapin n° 6. Poids 2.090 grammes.

Le 17 août 1908. — Injection sous-cutanée de 3 cc. de bouillon ordinaireensemencé le 15 août avec bacille dysentérique isolé à Bordeaux par M. le Prof. Auché. (Type Shiga.)

Le 20 août. — L'animal qui a moins mangé hier, présente de la diarrhée, de l'inappétence, du refroidissement et de la paralysie de la patte postérieure droite.

Mort à 16 h. 1/2.

En résumé, il ressort de cette série d'expériences que les deux animaux témoins, inoculés avec 3 cc. de bouillon ordinaireensemencé avec du bacille dysentérique (type Shiga) sont morts tous les deux, l'un en 6 jours, l'autre en 3 jours, avec diarrhée caractéristique.

L'expérience n° 5, au cours de laquelle l'animal fut inoculé avec de la bile nonensemencée et ne présenta aucune réaction morbide nous permet d'éliminer une action toxique possible de la bile sur l'organisme.

Les animaux inoculés avec de la bile non chauffée (n° 2 et 3) et de la bile chauffée (n° 4)ensemencées de bacilles dysentériques type Shiga, ont présenté des réactions locales et générales graves, mais cependant ont survécu tous les trois.

Si, dans la première série d'expériences, la virulence du bacille bilié était restée à peu près la même, elle apparaît, ici, diminuée. Cependant on peut se demander si cette survie des lapins est due à une véritable atténuation de la virulence ou à la simple diminution du nombre des germes dans les cultures biliées, diminution démontrée par les expériences précédentes sur la vitalité des bacilles dans la bile. M. le Professeur Auché a donc voulu dans ses expériences suivantes, essayer de montrer la part exacte revenant à chacune de ces deux actions.

ACTION SUR LA VIRULENCE

TROISIÈME SÉRIE D'INOCULATIONS.

Lapin 1. Poids 1.895 grammes. Culture de bacille Shiga de 48 heures, émulsionnée dans 3 cc. de bouillon ordinaire et inoculée immédiatement.

Le 12 octobre 1908. — Injection sous-cutanée de 1 cc. de l'émulsion seule à 10 h. 20.

Le 13 octobre. — Poil un peu hérissé. Localement, rien à signaler, ni rougeur, ni induration.

Le 14 octobre. — Paralysie du train postérieur. Diarrhée liquide, verte. Refroidissement de l'animal, œil terne. A 16 h. 1/2 l'animal semble mourant.

Le 15 octobre. — Animal complètement paralysé, respirant à grand'peine.

Le 16 octobre. — Mort à 6 heures du matin.

Lapin n° 2. Poids 2.700 grammes.

Le 12 octobre. — Injection sous-cutanée de 1 cc. de l'émulsion ci-dessus plus 1 cc. de bile mélangée sur le moment (10 heures 25).

Le 13 octobre. — Bon état général. Localement, ni rougeur, ni induration.

Le 14 octobre. — Rien à signaler. Bon appétit.

Le 15 octobre. — Idem.

Le 16 octobre. — Idem.

Le 18 octobre. — Très bon état général. Appétit normal. Localement, rien.

Le 20 octobre. — Idem.

Le 22 octobre. — Idem.

Le 24 octobre. — Idem.

Lapin n° 3. Poids 2.120 grammes.

Le 12 octobre 1908. — 1 cc. de l'émulsion est mélangé à 1 cc. de bile, le mélange est laissé dans la glace pendant 4 heures, puis injecté.

Le 13 octobre. — Bon état général. Localement, pas d'induration; légère rougeur au niveau du point d'inoculation.

Le 14 octobre. — Bon état général. Poil un peu hérissé. La rougeur locale persiste.

Le 15 octobre. — L'animal est paralysé quant au train postérieur. Peu d'appétit. Il demeure couché sur le flanc, pas de diarrhée. A 15 heures : même état. A 17 h. 35 : mort de l'animal.

Cette expérience nous montre qu'un animal inoculé avec une culture ordinaire est mort dans les délais habituels (4 jours). La même culture mélangée à de la bile et injectée immédiatement a laissé survivre l'animal. Conservée pendant 4 heures à la glacière, l'action empêchante de la bile semble annihilée puisque l'animal succombe en moins de 3 jours.

Expériences pratiquées avec une culture de 48 heures, émulsionnée dans 3 cc. de bile pure non chauffée :

Lapin n° 4. Poids 1.820 grammes.

Le 12 octobre 1908. — 1 cc. de l'émulsion préparée sur le moment est injectée au lapin à 9 h. 1/2.

Le 13 octobre. — Bon état général. Localement, rougeur légère au point d'inoculation. Peau un peu épaissie.

Le 14 octobre. — Animal étendu sur le flanc, paralysé du train postérieur; inappétence. A 16 h. 30 ; mort de l'animal.

Lapin n° 5. Poids 2.120 grammes.

Le 12 octobre 1908. — 1 cc. de l'émulsion est conservé dans la glace pendant 4 heures 40 puis injecté à 14 h. 10.

Le 13 octobre. — Bon état général. Localement, rien à signaler.

Le 14 octobre. — Idem.

Le 15 octobre, à 16 heures. — Poil hérissé. Diarrhée légère.

Le 16 octobre. — L'animal manque d'appétit, est triste, renfrogné dans un coin. Poil sale et hérissé.

Le 17 octobre. — Même état. L'animal n'a presque rien mangé.

Le 18 octobre. — Paralysie de la partie postérieure gauche. Diarrhée abondante. Inappétence complète.

Le 19 octobre. — Mort dans la nuit.

Dans cette deuxième expérience les deux animaux ont succombé. Le séjour de 4 heures à la glacière n'a pas sensiblement modifié la virulence de la culture. Il est à noter qu'il s'agissait de bile fraîche.

Même expérience pratiquée avec une culture de 48 heures émulsionnée dans de la bile chauffée 10 minutes à 120° :

Lapin n° 6. Poids 2.305 grammes.

Le 12 octobre. — 1 cc. de l'émulsion pratiquée sur le mo-

ment est injecté au lapin à 10 heures du matin.

Le 13 octobre. — Bon état général. Localement, rougeur légère, pas d'induration.

Le 14 octobre. — Idem.

Le 15 octobre. — Paralysie du train postérieur. Rougeur locale. Animal triste, poil sale. Diarrhée séreuse, inappétence. Mort à 9 h. 45.

Lapin n° 7. Poids 2.170 grammes.

Le 17 octobre 1908. — 1 cc. de l'émulsion est conservé dans la glace pendant 4 h. 40 puis injecté à 14 h. 10.

Le 13 octobre. — Poil sale et hérissé. L'animal se tient renfrogné dans un coin. Localement, rougeur légère, pas d'induration.

Le 14 octobre. — Bon état général. Disparition de la rougeur.

Le 15 octobre. — Idem.

Le 16 octobre. — Idem.

Le 18 octobre. — Très bon état général et local.

Le 20 octobre. — Idem.

Le 22 octobre. — Idem.

Le 24 octobre. — Idem.

Donc, dans cette expérience pratiquée avec de la bile chauffée l'inoculation de l'émulsion aussitôt préparée tue l'animal. Un séjour de 4 heures à la glacière semble avoir atténué la virulence du mélange.

CONCLUSIONS

Nous devons donc aux travaux de Marbais et Caussade la démonstration que les bacilles dysentériques peuvent pousser dans la bile. Van der Reis, après avoir noté quel-

ques différences dans les biles d'origines diverses, montre finalement que le Shiga pousse faiblement dans la bile, que le Flexner, abondant après 6 heures de contact, semble marquer une régression au bout de 24.

Les expériences pratiquées par M. le Prof. Auché ont porté sur le développement et la virulence.

Deux séries d'expériences en bouillon ont montré une diminution de la vitalité, diminution proportionnelle à la quantité de bile ajoutée au mélange, et plus marquée dans la bile fraîche que dans la bile stérilisée.

Deux séries en gélose ont donné des résultats identiques.

Un contact de longue durée (1 mois 1/2) a amené la disparition des germes dans tous les tubes ayant contenu de la bile; la même expérience avec du bouillon pur a, il est vrai, permis de constater la disparition d'une race de bacilles sur trois. Les résultats ont été identiques en gélose et en bouillon.

L'action de la bile sur la virulence des cultures a montré une diminution dans une première série d'expériences, mais on peut se demander si la survie des lapins tient bien à une atténuation de la virulence ou à la diminution des germes dans la bile.

Les expériences suivantes pratiquées par M. Auché et ayant porté sur des mélanges pratiqués extemporanément n'ont pas donné des résultats concordants dans tous les cas. Il y aurait donc lieu de reprendre ces expériences et particulièrement de voir l'action de cultures biliées conservées un certain temps à l'étuve à 37°.

BILE ET BACILLE TYPHIQUE

Le bacille typhique rentre dans la catégorie des germes sur lesquels la bile exerce une action favorable. Cette propriété très importante a donné lieu à un nombre considérable de travaux, ce qui n'est pas pour nous surprendre étant donné la gravité et la fréquence de l'infection typhique. La présence du bacille dans les selles des malades, la possibilité de contamination par les porteurs de germes sont liées à cette conservation du bacille dans les voies biliaires ou l'intestin, l'action de la bile sur le bacille typhique a donc une grosse importance au point de vue de l'isolement des malades, des soins aux convalescents, de la prophylaxie de l'affection.

Nous étudierons successivement : l'action de la bile sur le bacille typhique proprement dit; l'importance de la bile dans les milieux de diagnostic, qu'il s'agisse du diagnostic de présence ou d'un diagnostic différentiel avec d'autres germes; enfin, l'action de la bile sur l'organisme vis à vis de l'infection typhique, l'emploi de la bile dans la vaccination antityphique.

PREMIÈRE PARTIE.

Action de la bile sur le bacille typhique.

Les opinions les plus contradictoires ont été émises sur cette action de la bile. Des auteurs tels que Leubuscher, Talma, Braun, Pies ont admis que la bile exerçait sur le typhique une action bactéricide ou tout au moins empêchante; inversement, Corrado, Fischer, Babes, Neufeld ont défendu une opinion contraire et admis l'action favorisante de la

bile. Plus récemment Flexner, Chiari, Dupré, Drigalsky, et postérieurement, Blumenthal, Forster et Kayser ont établi la présence constante de bacilles typhiques dans la vésicule biliaire des dothiéntériques, ainsi que la notion si importante des porteurs de germes.

Le docteur W. Fornet a pratiqué, en 1907, une série d'expériences intéressantes en vue d'élucider nettement les divergences d'opinion précédentes.

Il a employé de la bile de bœuf, soit fraîche, soit stérilisée à l'autoclave en flacons d'Erlenmeyer, et a pratiqué la numération des germes dans les conditions indiquées par le tableau suivant :

TABLEAU I DE FORNET.

100 c/m3 DE	ENSEMENCEMENT POUR 1 c/m3	NOMBRE DE GERMES DANS 1 c/m3, APRÈS	
		4 HEURES	24 HEURES
Bouillon.	300 bac. typhiques.	3.000	Infini.
Bile fraîche.	300 —	700	1.000
Bile stérilisée.	300 —	1.200	1.500

Les résultats sont analogues à ceux fournis par 3 autres séries d'expériences semblables. Ils montrent que la bile de bœuf retarderait le développement des bacilles typhiques et que la bile stérilisée serait un peu moins empêchante que la bile fraîche.

Cependant d'autres expériences pratiquées par le même auteur, lui ont montré le rôle important joué par le nombre des germesensemencés sur cette action empêchante. Les tableaux suivants vont nous le montrer :

TABLEAU II DE FORNET.

100 c/m3 DE	ENSEMENCEMENT POUR 1 c/m3	NOMBRE DE GERMES DANS 1 c/m3, APRÈS			
		5 H.	24 H.	2×24 H.	3×24 H.
Bouillon.	3 germes Typh.	2.500	Infini.	Infini.	Infini.
Bile.	3 — —	5	3	1	0

TABLEAU III DE FORNET.

100 c/m3 de	ENSEMENCEMENT pour 1 c/m3	NOMBRE DE GERMES DANS 1 c/m3				
		Aussitôt	Après 24 h.	2×24 h.	3×24 h.	4×24 h.
Bouillon.	5.000.000 germes typh.	1.000	Infini	Infini	Infini	Infini
Bile.	5.000.000 » »	1.000	30.000	60.000	60.000	Infini

Ces deux séries d'expériences nous montrent que l'ensemencement d'un petit nombre de germes (tableau II) est détruit par la bile, alors que celui d'un grand nombre (tableau III) présente un enrichissement considérable suivant de près celui qu'on note dans un tube de bouillon contrôle : en effet, en 4 jours les germes se sont multipliés à l'infini dans la bile, accroissement qui n'avait demandé qu'un jour dans le bouillon contrôle.

De nombreux auteurs après W. Fornet ont cultivé le bacille typhique dans la bile. Tout récemment, en 1911, Beckwith et Lyon ont obtenu des résultats analogues à ceux de Fornet. Le bacille utilisé par ces auteurs dans leurs expériences a pu vivre un temps extrêmement long dans la bile de l'homme, du bœuf ou du lapin.

Cependant Beckwith et Lyon notent que le bacille typhique ensemencé dans la bile de bœuf, semble passer d'abord par une période d'action germicide de la part de ce liquide. La mortalité des bacilles pendant cette phase approche de

74 % ce qui pourrait peut-être nous expliquer les résultats du tableau II de Fornet. Ensuite cette mortalité s'abaisse à 40 %, et enfin dans une deuxième phase, le développement des germes nous présente un retard extrêmement long au début suivi d'une prolifération relativement faible mais progressive.

En résumé, ces expériences nous autorisent à penser que la bile est un milieu de culture favorable pour le bacille typhique, mais qu'elle exerce sur lui une action légèrement empêchante qui maintient son développement au-dessous de celui des bouillons contrôle.

L'action de la bile sur le bacille typhique a été très bien étudiée en 1921 par Van der Reis dans un travail dont nous avons déjà eu l'occasion de parler. La technique employée par cet auteur a été déjà décrite à propos des bacilles dysentériques, nous n'y reviendrons pas.

Les résultats obtenus avec le bacille typhique sont consignés dans le tableau suivant.

TABLEAU V DE VAN DER REIS.

Développement du bacille typhique dans la bile de l'homme et des animaux.

PROVENANCE DE LA BILE		Prélèvement	Ensemencement.	NOMBRE DE COLORIES		
				Aussitôt.	6 h. après	24 h. après
Bile Homme	N° 1	2 h.	2 h. 1/2	20	15.000	Infini.
	N° 10	4 h.	4 h. 1/2	96	—	—
	N° 18	16 h.	17 h.	76	30.200	—
Bile de Bœuf	N° 1	20 Min.	2 h.	129	14 286	9.922
	N° 2	30 Min.	2 h.	50	5.033	22 982
	N° 12	60 Min.	1 h. 3/4	80	11.340	16.900
	N° 20	120 Min.	1 h. 3/4	2.904	12.390	32.524
Bile de Porc	N° 29	15 Min.	1 h. 3/4	12	10.200	Infini.
	N° 30	20 Min.	2 h.	394	26 730	—
	N° 40	30 Min.	2 h.	290	26.523	Nombreux
Bile Mouton	N° 52	30 Min.	2 h.	38	Nombreux	Infini.
	N° 63	30 Min.	1 h. 3/4	67	—	—
	N° 95	60 Min.	2 h.	59	31 500	—
Contrôle en bouillon.				84	Infini.	—
				70	Nombreux	—

Ces expériences montrent que l'accroissement du bacille typhique n'est pas absolument identique dans les biles de différentes origines. Dans la bile d'homme et de mouton il est considérable, un peu moins luxuriant dans la bile de porc, le plus faible enfin dans la bile de bœuf.

L'influence du temps se manifeste de la façon suivante : au bout de 6 heures le nombre des colonies approche de celui du bouillon contrôle. Au bout de 24 heures nous trouvons partout une multiplication à l'infini, sauf cependant dans la bile de bœuf : dans cette dernière, en effet, l'accroissement, au lieu d'être infini, marque un arrêt dans certains cas, une diminution dans d'autres. C'est là un indice que les germes typhiques trouvent à un long séjour dans de la bile fraîche de bœuf une gêne certaine de développement.

Ce faible accroissement dans la bile de bœuf après 24 heures est en opposition apparente avec l'emploi de cette bile comme moyen de diagnostic préconisé par Kayser et Conradi. Les expériences précitées de Fornet nous en donnent l'explication : Van der Reis, en effet, a employé de la bile fraîche qui a une action beaucoup plus empêchante que la bile stérilisée utilisée par Kayser et Conradi (Cf tableau I de Fornet, page 54).

DEUXIÈME PARTIE.

La Bile milieu de diagnostic.

Parmi les très nombreux milieux proposés pour le diagnostic bactériologique du bacille typhique, la bile occupe une place importante. Nous trouvons, en effet, son emploi aussi bien en vue du diagnostic de présence du bacille d'Eberth que du diagnostic différentiel, soit avec les germes paratyphiques, soit avec son proche parent le Coli-Bacille. Nous l'étudierons successivement dans ces trois fonctions.

1° Emploi de la bile dans le diagnostic de présence.

Conradi a proposé dès 1905 l'emploi de la bile pour diagnostiquer la présence du bacille d'Eberth dans le sang des malades. Voici la technique employée par cet auteur :

Réaliser le mélange suivant : Bile de bœuf, 90 cc.; peptone sèche, 10 cc.; glycérine, 10 cc.

Ensemencer le sang du malade dans la proportion de 1 pour 3 du liquide précité. Placer à l'étuve à 37°; au bout de 16 à 18 heures étaler sur gélose, observer le développement de colonies de bacilles d'Eberth dans les cas positifs.

Cette technique a été modifiée par Kayser et est connue sous le nom de procédé Kayser-Conradi :

Ensemencer directement 1, 2, 3 cc. de sang dans des tubes contenant 5 cc. de bile. Après 12 heures de séjour à l'étuve à 37° ensemencer sur plaques le contenu des tubes de bile. Lorsque le premier ensemencement ne donne pas de résultats, procéder à un deuxième au moyen de tubes ayant séjourné 24 ou 48 heures à l'étuve.

Muller et Graf obtiennent souvent un résultat positif en examinant le caillot qui se sépare du sérum dans les tubes de sang : Ecraser ce caillot et ensemencer les fragments dans des tubes de bile.

En présence de la difficulté qu'il peut y avoir en pratique à posséder toujours des tubes de bile stérile à sa disposition, Leboeuf et Braun ont imaginé le procédé suivant, plus pratique :

Stériliser la bile à 125° pendant 20 à 30 minutes, filtrer sur papier Chardin, placer dans une cuvette à fond plat chauffée au bain-marie à 100°. La bile prend progressivement une consistance sirupeuse, s'épaissit. En refroidissant elle devient friable. La poudre est répartie dans des tubes stérilisés. Avec 1 gr. de cet extrait on peut recueillir 5 cc. de sang.

Les essais pratiqués par ces auteurs ayant porté sur 92

prises de sang leur ont donné 37 résultats positifs avec de la bile fraîche, 37 également avec de la bile sèche.

Tout l'avantage de cette technique réside dans l'état physique du produit plus facile à transporter et à conserver. Ces expériences nous montrent que la dessiccation ne fait rien perdre à la bile de ses propriétés favorisantes sur le bacille typhique.

2° Emploi de la bile dans le diagnostic avec bacilles paratyphiques.

La bile a été employée comme milieu de diagnostic avec B. Paratyphique par Tribondeau, Dubreuil en 1918, Ricardo Moragas en 1920. Voici la technique proposée par les deux premiers auteurs.

Préparation du milieu : Obtenir des vésicules biliaires fraîches, les ligaturer à la base puis les détacher, ponctionner aseptiquement.

Ajouter pour 100 gr. de bile : 1 gr. de peptone, 1 gr. de glucose. Autoclaver à 120° puis filtrer.

Mélanger au sang à examiner.

Résultats :

S'il n'y a pas de développement : le milieu reste foncé, trouble.

S'il y a un développement : le milieu prend un aspect sinueux, trouble, chocolat, entre la 15^e et la 24^e heure.

S'il s'agit de bacille typhique : pas de dégagement gazeux.

S'il s'agit de bacille paratyphique : abondant dégagement de bulles.

En résumé, la bile nous permet de dévoiler la présence de bacilles typhiques dans le sang en 24 heures. Elle nous permet de plus la différenciation de bacilles typhiques et paratyphiques.

3° *Emploi de la bile dans le diagnostic avec Coli-Bacille.*

Deux techniques bactériologiques basées sur l'emploi de la bile permettent le diagnostic Eberth-Coli-Bacille : ce sont la gélose au taurocholate de soude et la gélose au vert de malachite.

A) *Gélose au taurocholate de soude.*

Cette méthode a été proposée par Dünschmann en 1909. Ajouter à de la gélose, gélatine 0,5 %, taurocholate de soude, 1,25 à 2,5 %, lactose 4 %, peptone 1 %. Faire dissoudre, chauffer à 120°, filtrer, répartir par 10 cc. et stériliser. Ajouter après stérilisation 1 cc. de teinture de tournesol par tube.

Pour l'emploi, répartir en boîtes de Pétri. Ensemencer 4 à 5 boîtes sans recharger la spatule apportant les matières fécales à examiner.

Le bacille typhique donne une culture.

Le Coli-Bacille n'en donne pas.

B) *Gélose à la bile et au vert de malachite.*

Padlewski l'emploie également pour le diagnostic Eberth-Coli dans les fécès. Voici le détail de sa fabrication qui est assez compliquée :

Ajouter à de la gélose à 3% d'agar-agar, 1 % de lactose chimiquement pur, préalablement dissous dans une petite quantité d'eau distillée, et 3 % de bile de bœuf stérilisée à l'autoclave et filtrée sur de la ouate. On répartit dans des ballons par portions de 100 cc. la gélose ainsi préparée qui doit être limpide et avoir une réaction légèrement alcaline, on la stérilise en l'exposant à l'action de la vapeur fluente pendant 3 jours consécutifs, une demi-heure chaque jour. On prépare alors une solution aqueuse à 1 % de vert malachite cristallisé, chimiquement pur (solution a) et une autre

solution aqueuse à 10 % de sulfite de sodium (solution *b*). On ajoute à 100 cc. de gélose un mélange de 0,5 cc. de la solution *a* et de 0,75 à 1 cc. de la solution *b*, plus 0,5 cc. de bile de bœuf. Le mélange doit être opéré à une température de 60 à 65°. On ne le préparera jamais qu'au moment de l'emploi et il en sera de même pour la solution *b*.

Une fois le milieu préparé on le stérilise à nouveau. On le coule en couches minces dans des boîtes de Pétri. Après solidification, il doit être limpide et de couleur jaunâtre sans reflet verdâtre.

Sur ce milieu le bacille d'Eberth forme des colonies incolores finement grenues et à bords festonnés tandis que les colonies coli-bacillaires sont opaques, vert intense, grossièrement grenues et de contour irrégulier.

TROISIÈME PARTIE.

Action de la bile vis à vis de l'infection typhique.

Sensibilisation par la bile.

L'action de la bile sur l'organisme vis à vis de l'infection typhique a été particulièrement étudiée par Besredka dont le nom se rattache à une méthode si intéressante : celle de la vaccination biliée.

Besredka a inoculé soit avec du virus typhique, soit avec du paratyphique un grand nombre d'animaux de laboratoire : toutes les voies d'inoculation se sont montrées particulièrement sévères même avec une faible dose de virus. Une seule s'est montrée particulièrement invulnérable, la voie digestive ; fait d'autant plus étonnant que c'est la plus affectée par l'infection. Voulant déterminer quel était le point d'arrêt des bacilles, Besredka a établi que presque tous franchissaient le pylore, mais que l'intestin grêle s'opposait à leur dissémination dans l'organisme. Voulant affaiblir cette barrière intestinale, Besredka a utilisé la bile :

en effet, de nombreuses expériences ont montré que la bile de bœuf donnée au lapin par la bouche le sensibilise par rapport au virus paratyphique B; c'est-à-dire amoindrit sa résistance naturelle vis à vis de l'infection. La bile possède une double action : elle intensifie le virus, et la sécrétion biliaire propre du lapin ce qui amène une desquamation de la muqueuse et favorise l'absorption du virus.

Ce pouvoir sensibilisant de la bile se manifeste que l'on introduise le virus par la bouche ou par la voie intraveineuse.

Inoculation par la bouche :

Si l'on fait avaler à des lapins, des bacilles vivants recueillis sur gélose on n'amène qu'une diminution passagère du poids de l'animal.

Si l'administration, au contraire, a été précédée d'ingestion de bile, on provoque l'infection même avec une dose moindre de culture. La maladie ne s'établit qu'après une incubation de 1 à 4 jours. Les selles deviennent diarrhéiques, l'animal est immobile, ne mange pas, maigrit de 3 à 400 grammes en quelques jours, crie, tombe en hypothermie. La mort survient entre trois et quinze jours dans les cas de cachexie lente.

A l'autopsie : intestin congestionné, desquamé, plaques de Peyer turgescents; vésicule biliaire énorme.

L'ensemencement du sang ou de la bile donne une culture pure de Para B, l'ensemencement du contenu de l'intestin grêle également; dans le gros intestin, les bacilles sont en moins grand nombre.

Des expériences témoins montrent que l'ingestion de bile sans bacille est inoffensive : ce n'est pas une action toxique qui sensibilise l'animal. L'action de la bile est limitée à l'appareil intestinal.

Inoculation par voie veineuse.

L'inoculation intraveineuse d'une dose massive de Para B amène une septicémie mortelle. Avec une dose plus faible laissant survivre quelques jours l'animal, on ne trouve plus que de rares colonies dans le sang, mais une quantité innombrable de bacilles dans la bile et le tractus intestinal. Si la mort est tardive (3 à 4 jours), on trouve du Para B pur dans la bile et le liquide intestinal. Les lésions sont en tous points analogues à celles de l'introduction du bacille par la bouche.

Si on injecte du bacille typhique par la veine auriculaire du lapin, il vient se localiser dans l'intestin grêle. Une émulsion concentrée de virus à petite dose (1/2 cc. d'émulsion de bacilles vivants dans 20 cc. d'eau physiologique) tue constamment l'animal en 3 à 6 jours : intestin grêle congestionné, vésicule biliaire distendue; l'ensemencement du sang est négatif, celui de la bile donne du bacille typhique pur, celui du contenu intestinal des cultures impures.

L'action sensibilisante de la bile, déjà étudiée dans l'inoculation « *per os* » se manifeste aussi nettement dans le cas d'inoculation intraveineuse :

Besredka nous relate les expériences pratiquées sur 13 lapins.

EXPÉRIENCE III. — Le 8 novembre, un lapin de 2.010 gr. reçoit par la bouche 8 cc. de bile; le 9 novembre, l'animal est laissé à jeun. Le 10 novembre : Inoculation dans les veines de 1/20 de culture sur tube de gélose de bacilles paratyphiques vivants. Le 13 novembre : Animal mort. A l'autopsie, les parois de l'intestin grêle sont fortement hyperhémisées, le contenu intestinal est liquide, la vésicule biliaire est distendue, la bile est bleue foncée. Rien d'anormal dans les autres organes. L'ensemencement du sang, de la bile et du contenu de la première moitié de l'intestin grêle donne une culture pure de bacilles paratyphiques B. Le 10 novembre, un lapin témoin, non sensi-

bilisé, de 1.930 gr. reçoit dans les veines 1/20 de culture de bacille paratyphique. Il survit.

EXPÉRIENCE IV. — Le 8 novembre : un lapin de 1.770 gr. reçoit 8 cc. de bile *per os*. Le 9 novembre : l'animal est laissé à jeun jusqu'au lendemain. Le 10 novembre : inoculation dans les veines de 1/100 de culture de bacille paratyphique sur gélose. Le 12 novembre : l'animal est trouvé mort. A l'autopsie même tableau macroscopique que d'ordinaire.

Ensemencement : Sang : culture pure. Bile stérile. Dans le duodenum : B. Coli; colonies peu nombreuses de B. paratyphique.

Le 10 novembre : Lapin témoin non sensibilisé, de 1.730 gr., reçoit dans les veines 1/100 de culture paratyphique : l'animal survit.

EXPÉRIENCE V. — 15 novembre : Lapin de 2.200 gr., préparation avec de la bile; animal laissé à jeun pendant 24 heures.

Le 17 novembre : 1/100 de culture sur tube de gélose dans les veines.

Le 23 novembre : Trouvé mort. A l'autopsie : Contenu intestinal liquide. Sang stérile; par contre, dans la bile et dans l'intestin grêle, sur une longue étendue, on trouve le bacille paratyphique à l'état pur.

Le 17 novembre : Lapin témoin non sensibilisé, de 1.990 gr., reçoit dans les veines 1/100 de culture de bacille paratyphique. L'animal survit.

EXPÉRIENCE VI. — Le 27 mai : Lapin de 1.750 gr. Reçoit par la bouche 10 cc. de bile mélangée avec de la poudre de réglisse à 4 heures de l'après-midi.

Le 28 mai : 1.670 gr. Reçoit 8 cc. de bile à midi, et à 4 heures on lui inocule 1/50 de culture de bacille paratyphique B sur tube de gélose. Le 1^{er} juin : trouvé mort. L'animal étant en état avancé de décomposition on se contente d'ensemencer le sang du cœur et de la bile. Les deux donnent une culture pure de bacille paratyphique.

Le 28 mai : Lapin témoin non sensibilisé, 1.680 gr., reçoit dans les veines 1/50 de culture paratyphique. Survit.

EXPÉRIENCE VII. — 11 juin : Lapin de 2.030 gr., reçoit à 4 h. 10 cc. de bile et réglisse. Laissé à jeun pendant 24 heures. Le 12 juin : 1.970 gr., reçoit à 10 heures, 8 cc. de bile plus réglisse; à 4 heures, 1/30 de culture de bacille paratyphique B dans les veines.

Le 13 juin : Trouvé mort, 1.750 gr. Le contenu de l'intestin grêle est liquide. La vésicule biliaire est grosse. Ensemencements : Le sang et la bile donnent une culture pure de bacilles paratyphiques B. Le liquide intestinal prélevé à différents niveaux donne seulement des colonies de Coli-B.

Le témoin, non sensibilisé, 1.750 gr., inoculé le 12 juin dans les mêmes conditions que le précédent a fini par mourir le 20 juin, il a donc eu une survie de 8 jours sur le lapin sensibilisé bien qu'il ait pesé 200 gr. de moins au moment de l'inoculation.

EXPÉRIENCE VIII. — Le 13 juin : Deux lapins (A. 2.150 gr. et B. 1.970 gr.) sont sensibilisés au moyen de la bile. On leur administre 10 cc. de bile mélangée avec de la poudre de réglisse, puis on les laisse à jeun 24 heures.

Le 14 juin : Lapin A pèse 2.080 gr.; B. 1.930 gr. A 10 heures du matin on leur donne de la bile *per os*. A midi, on leur injecte dans les veines ainsi qu'à un témoin de 2.010 gr. non sensibilisé, 1/24 de culture de paratyphique sur gélose.

Le 16 juin : A pèse 1.700 gr. (a perdu 380 gr.); B pèse 1.600 grammes (a perdu 330 gr.). Le témoin pèse 1.950 gr. (a perdu 60 gr.).

Le 17 juin : A pèse 1.620 gr. Le témoin pèse 1.900 gr. B est mort. Autopsie : 1.550 gr. La vésicule biliaire est blanche. Rien d'anormal ailleurs, excepté l'aspect de l'intestin portant des suffusions hémorragiques surtout au niveau du cœcum. Sang, bile et duodenum donnent une culture pure de bacilles paratyphiques B.

Le 18 juin : Mort du lapin A. Autopsie : 1.500 gr. la vésicule renferme des agrégats blancs, la bile est épaisse, décolorée. L'intestin offre l'aspect caractéristique dans toute son étendue.

Rien d'anormal dans les organes. Le sang est stérile. La bile donne une culture pure de paratyphique; il en est de même du contenu du duodénum et de l'intestin grêle à deux niveaux différents.

Besredka conclut donc très justement, que l'ingestion de la bile, surtout suivie de jeûne, inoffensive en elle-même, crée chez le lapin un état d'infériorité incontestable. Lors de l'inoculation intraveineuse, les lapins préparés par la bile succombent à des doses de virus ($1/20$ à $1/100$ de culture) notablement inférieures à celles ($1/6$ à $1/10$ de culture) nécessaires pour tuer les lapins du même poids non sensibilisés.

Le phénomène est analogue à celui des lapins infectés par voie buccale : chez eux aussi l'ingestion préalable de bile crée une réceptivité vis à vis du virus administré *per os*. Quelle que soit la porte d'entrée du virus, l'ingestion de bile a pour effet immédiat de faire fléchir l'immunité naturelle.

Besredka tire de ces expériences un autre enseignement sur le mécanisme de l'immunité naturelle :

Le lapin possède vis à vis des bacilles paratyphiques inoculés dans les veines un certain degré d'immunité. L'ingestion de bile seule ne fait subir à l'animal aucun préjudice et cependant l'immunité baisse dans de fortes proportions. L'ingestion de bile n'ayant d'influence que sur le tube digestif, le fléchissement de l'immunité est évidemment en rapport avec ce dernier.

En effet, milieu électif pour les bacilles typhiques et paratyphiques, la bile favorise la culture de ces derniers dans l'intestin. Cholagogue puissant, la bile, par son action desquamante, balaie devant elle la couche superficielle de l'intestin. N'étant plus arrêtés par le mucus, trouvant un milieu favorable, les bacilles n'ont qu'à croître et à se multiplier dans le contenu intestinal, jusqu'à ce qu'ils tuent leur hôte.

QUATRIÈME PARTIE.

Bile et Vaccination antityphique.

Besredka a constaté au cours de la guerre que l'infection typhique se manifestait fréquemment chez des sujets ayant été vaccinés avec des cultures tuées par différents procédés, alors que la réinfection était extrêmement rare chez les sujets ayant déjà eu une atteinte de la maladie. Il a donc recherché s'il était possible de créer artificiellement une immunité semblable à celle créée par la maladie, mais sans danger pour l'individu.

Besredka a d'abord essayé de vacciner un lapin en lui faisant subir l'infection par la voie buccale. Voici le détail de son expérience :

On fait absorber *per os* à un lapin A des bacilles paratyphiques B vivants. Six jours après on le soumet à l'épreuve d'une dose mortelle du même virus. Cette épreuve est pratiquée comme toujours par voie veineuse et après une sensibilisation préalable au moyen de la bile.

Lapin A.

14/V. 2.050 gr. Reçoit *per os* 1/8 de culture paratyphique vivante sur gélose en boîte de Roux.

19/V et 20/V : Sensibilisation au moyen de la bile (suivant technique indiquée précédemment).

20/V. 2.070 gr. : Inoculation dans les veines de 1/10 de culture paratyphique de 24 heures sur tube de gélose.

21/V. 1.650 gr. 29/V. 1.300 grammes.

30/V. Mort 1.080 gr. (A perdu 970 gr. depuis l'inoculation. Plaques hémorragiques de place en place au niveau de l'intestin grêle. La bile donne une culture pure de bacilles paratyphiques B.

Lapin B.

Témoin.

19/V et 20/ : Sensibilisation au moyen de la bile.

20/V. 2.190 gr. : Inoculation dans les veines de 1/10 de culture paratyphique de 24 heures sur gélose.

21/V. Mort. 1.950 gr. Train postérieur souillé de matières diarrhéiques. Aspect caractéristique de l'intestin; dilata-tions vasculaires des parois; trainées hémorragiques transversales au niveau du cœcum, contenu liquide de l'intestin grêle. Le sang donne une culture pure de bacilles paratyphiques.

Donc le fait d'avoir absorbé 6 jours auparavant des bacilles vivants n'empêche pas le lapin de mal résister à l'épreuve.

L'intervalle de 6 jours pouvant paraître insuffisant, Besredka pratique une deuxième expérience dans laquelle l'épreuve est faite après un délai de plus de 10 jours : L'animal succombe également. Le lapin ne se vaccine donc pas par la voie buccale.

Besredka a donc pratiqué de nouvelles expériences, mais en s'adressant cette fois à des animaux préalablement sensibilisés par la bile : il obtint cette fois une résistance nette vis à vis du virus.

Lapin A reçoit *per os* 10 cc. de bile mélangée avec de la poudre de réglisse le 23 juillet à 5 heures de l'après-midi. On le laisse à jeun. Le lendemain à 10 heures du matin, on lui donne par la bouche 10 cc. de bile mélangée à de la réglisse. A midi (24 juillet) on lui administre *per os* 1/8 de culture de bacilles paratyphiques vivants sur gélose en boîte de Roux. On le remet ensuite à son régime ordinaire.

Le 31 juillet, c'est-à-dire 7 jours après, le lapin pèse 1.670 gr. Bien qu'il ne soit pas complètement remis (il a perdu depuis le 23 près de 200 gr.) on décide de le soumettre à l'injection d'épreuve. Suivant la technique adoptée, on le sensibilise d'abord (le 31 juillet et le 1^{er} août), puis le 1^{er} août, à midi, on lui inocule dans les veines 1/20 de culture paratyphique sur tube de gélose.

Un lapin témoin B, 1.830 gr., sensibilisé en même temps que le précédent est inoculé le 1^{er} août, à midi, dans les mêmes conditions (1/10 de culture dans les veines).

Le lapin A perd, dans les premiers jours qui ont suivi l'inoculation jusqu'à 300 grammes. Il reprend ensuite et survit indéfiniment.

Le lapin B a de la diarrhée le lendemain de l'inoculation. Il meurt dans la nuit du 4 au 5 août. A l'autopsie (1.380 gr.) on trouve des lésions caractéristiques sur lesquelles nous jugeons inutile de nous étendre.

Besredka dégage de ces expériences les enseignements suivants : l'ingestion de virus vivant n'est suivie d'immunité que chez les lapins ayant préalablement avalé de la bile. Le lapin acquérant l'immunité dans les mêmes conditions que l'homme ayant subi la maladie (c'est-à-dire par suite d'infection buccale) il est permis d'espérer qu'un vaccin qui aura fait ses preuves *per os* chez le lapin, pourra être appliqué avec succès chez l'homme.

Dans des expériences ultérieures Besredka étudie l'immunisation de l'organisme au moyen de cultures chauffées.

Deux lapins A et B absorbent par la bouche des cultures paratyphiques chauffées avec cette différence que le lapin A a pris de la bile en plus. Trois semaines plus tard, ces deux lapins, ainsi qu'un témoin C, sont soumis à l'épreuve intra-veineuse avec une dose mortelle de virus : le témoin C meurt. Le lapin B, qui avait absorbé la culture chauffée seule sans bile meurt également bien que de poids supérieur au lapin C. Seul survit le lapin A qui avait absorbé de la bile en plus de la culture chauffée.

Même expérience pratiquée avec du bacille d'Eberth : Des deux lapins A et B soumis à la même préparation microbienne, se montre seul vacciné le lapin A qui est préparé au moyen de la bile. Le lapin B n'ayant pas eu de bile présente une légère résistance et finit par mourir en même temps que le témoin bien que pesant 300 gr. de moins.

Même expérience variant dans la durée. Deux lapins reçoivent en 3 mois, 5 repas microbiens, abondants. L'épreuve intraveineuse sévère tue le témoin en moins de 24 heures. Le lapin B qui n'a pas absorbé de bile succombe en 4 jours bien que pesant 580 gr. de plus que A qui a pris de la bile et qui présente une survie définitive.

En résumé : L'absorption de bacilles typhiques ou paratyphiques morts ou vivants ne confère pas d'immunité.

Par contre, l'ingestion de cultures chauffées, accompagnée de bile, confère une immunité solide.

D'autre part, Besredka étudiant le mécanisme intime de

cette immunité établit qu'elle est survenue moins de 3 jours après l'ingestion du vaccin : Ce délai trop court l'autorise à penser qu'elle n'est pas due à la formation d'anticorps.

Il en conclut donc que cette immunité repose sur celle de la paroi intestinale. Le mécanisme de l'immunité s'expliquerait pour lui par le jeu de la barrière que la muqueuse intestinale oppose au virus et qui est tantôt intacte, tantôt renversée par la bile.

CONCLUSIONS

Les biles d'hommes et d'animaux constituent pour le bacille typhique un excellent milieu de culture et même d'enrichissement, sauf cependant la bile de bœuf dans laquelle on note un léger fléchissement.

Cette propriété a fait employer la bile comme milieu de diagnostic : Méthode d'enrichissement de Kayser-Conradi. Elle entre également dans la composition de nombreux milieux servant au diagnostic avec paratyphiques et Coli-Bacille.

La bile exalte la virulence d'une culture typhique pour l'organisme auquel on l'injecte. En revanche, si l'on injecte à un organisme des cultures chauffées en vue de déterminer une immunité, l'adjonction de bile amène une vaccination infiniment plus solide.

BILE ET BACILLES PARATYPHIQUES

D'une manière générale ce que nous venons de dire du bacille typhique s'applique également au paratyphique.

Action de la bile sur le bacille paratyphique B.

Cette action a été étudiée par Van der Reis dans les mêmes conditions que les bacilles dysentériques et typhiques précédemment examinés. Cet auteur note qu'au bout de 6 heures le nombre des colonies n'est que médiocrement accru avec prédominance comme pour le typhique dans les biles de l'homme et du mouton. Pour les autres biles, la différence est toute petite.

Au bout de 12 heures, les colonies sont déjà très nombreuses.

Au bout de 24 heures, elles se sont accru à l'infini comme celles des bouillons de contrôle.

Ce n'est donc qu'après 6 heures qu'il y a une légère différence : Le nombre des paratyphiques est légèrement inférieur à celui des typhiques.

Bile et diagnostic.

Pour le sang : Ensemencer dans de la bile, mettre 24 heures à l'étuve à 37° et réensemencer sur de la gélose lactosée au tournesol. Pour les fécès employer la gélose au vert de malachite.

Septicémie paratyphique.

Les germes paratyphiques se transmettent par la bile comme le bacille typhique. Lemierre et Abrami ont injecté dans les veines du Paratyphique A et l'ont retrouvé dans la bile au bout de 3 jours, du Paratyphique B au bout de 2 jours.

BILE ET COLI-BACILLE

Après les voies urinaires, c'est dans les voies biliaires que les coli-bacilloses s'observent le plus fréquemment. Dès que le cours normal de la bile est arrêté pour une cause quelconque, l'infection de la bile par les bactéries intestinales peut se réaliser : l'infection coli-bacillaire est une des plus fréquentes.

Action de la bile sur le Coli-Bacille.

L'action de la bile sur le Coli-Bacille a été différemment interprétée et nous retrouvons pour cette bactérie les mêmes noms que pour le bacille d'Eberth.

Van der Reis a étudié le coli-bacille en employant la technique déjà décrite (voir page 31), le résultat de ses expériences est parfaitement conforme à l'opinion universellement admise. Dans toutes les biles qu'il a examinées, l'accroissement du coli-bacille a été partout uniforme et a suivi de très près celui du bouillon contrôle. La rapidité de l'accroissement est la même dans les biles de différentes provenances et ne permet de déceler aucune différence.

Nous admettons donc que la bile constitue un excellent milieu de culture pour le coli-bacille.

La bile milieu de diagnostic.

On sait toute l'importance qu'il y a en hygiène à déceler la présence du coli-bacille dans les eaux : C'est là un indice de pollution certaine. De très nombreux procédés ont été employés pour ce résultat. Le fait que la bile constitue un excellent milieu de recherche des germes du groupe typhique l'a fait employer pour le Coli-Bacille.

Déjà, en 1906, Jackson avait proposé la bile lactosée : milieu dans lequel la bile servait de terrain de culture au Coli-Bacille, et le lactose de milieu d'essai que le Coli faisait fermenter. Cet auteur employait de la bile de bœuf fraîche contenant 1 % de lactose. Sur 275 eaux polluées par le coli-bacille 10 seulement ne donnaient pas de gaz avec la bile lactosée, tandis qu'en bouillon lactosé 65 ne donnaient pas de dégagement : le milieu bile lactosée présentait donc une supériorité marquée.

Cependant, en 1910, Jackson et Muer établirent que la bile lactosée ne décelait qu'une souillure récente et dangereuse à l'exclusion de souillures anciennes.

C'est pourquoi, à peu près à la même époque, 1918-1919, Lepan d'une part, Grysez et Pierret proposèrent l'emploi de bile glucosée au lieu de bile lactosée.

Ces auteurs emploient une dilution de 10 cc. de bile et 0 gr. 50 de glucose pour 100 gr. du milieu à analyser. On place le mélange à l'étuve à 37° pendant 48 heures, puis on identifie les bacilles. Grysez et Pierret ont ajouté à la technique l'emploi de caisses portatives.

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux fournis par les autres milieux de diagnostic.

La méthode Vincent utilise un milieu phéniqué et une température élevée où le coli-bacille se développe mieux que les autres germes. Sur 309 eaux analysées, 299 ont réagi de façon semblable. La bile glucosée s'est montrée plus sensible dans 53 cas, le milieu Vincent dans 27 cas.

Le procédé Mac Conkey est une solution stérile dans l'eau de taurocholate de soude, de lactose, de peptone et de rouge neutre : les résultats ont été concordants avec la bile glucosée dans 53,8 % des cas; le procédé Mac Conkey s'est montré plus précis dans 5,1 % des cas, la bile dans 41,1 %.

Ces faits nous montrent l'avantage qu'il y a à utiliser la bile glucosée dans la recherche du coli-bacille.

Voulant dépister les causes possibles d'erreur, Lepan a étudié l'accroissement de nombreux germes dans la bile

glucosée. Les résultats obtenus par cet auteur sont consignés dans le tableau suivant :

NE POUSSENT PAS EN BILE GLUCORÉE.	POUSSENT EN BILE GLUCORÉE, TROUBLE APPARENT EN 48 HEURES.	
	AVEC GAZ.	SANS GAZ.
B. Shiga.		B. Dysentérique Y.
Mélitensis.	Coli Bacille.	Staphylocoque.
B. Subtilis.	Paratyphique B.	B. Dysent. Flexner.
B. Choléra.		B. Eberth.
V. Cholérique.	B. Gaertner.	B. Pyocyanique.
Mycoïdes coreus.	Psittacose.	Virus Danysz.
Cinnabareus.		Mésentericus.
Streptocoque.	Morve.	Proteus 19.
Peste.	Pneumobacille.	Prodigiosus.
Sarcine orange.	de Friedlander.	Paratyphique.
Sa. cina lutea.		
Protens Vulgaris.		

Il ressort de la lecture de ce tableau qu'un grand nombre de bacilles ne poussent pas en bile glucosée. Un certain nombre d'autres y poussent mais sans dégagement gazeux : les bacilles de ces deux séries ne peuvent donc pas être confondus avec le Coli-Bacille. Seuls 5 germes présentent les mêmes caractéristiques. Parmi ceux-ci les bacilles de Gaertner et de la Psittacose sont extrêmement voisins du Coli-Bacille; la morve est une cause d'erreur négligeable. Le pneumo-bacille est très facilement différencié du Coli : ce dernier, en effet, donne de l'indol en eau peptonée; le pneumobacille ne donne pas d'indol.

Donc, en résumé, la bile est un excellent milieu de culture pour le Coli-Bacille. La bile glucosée est un des meilleurs milieux permettant de déceler le Coli-Bacille dans l'eau.

BILE ET VIBRION CHOLERIQUE

La présence du V. cholérique dans la bile humaine est connue depuis longtemps. W. Dubreuilh la signale dans son cours de bactériologie en 1890 et rapporte les expériences de Nicati et Rietsch (de Marseille). Ces deux auteurs ont retrouvé des vibrions dans le canal cholédoque et dans la vésicule biliaire, une fois même au dixième jour, en pleine période typhique.

Nicati et Rietsch voulant reproduire expérimentalement le choléra, injectaient de la matière virulente dans le duodenum après avoir lié le canal cholédoque pour supprimer l'action de la bile. Cependant, ils constatèrent que la bile ne gênait nullement la culture et qu'on pouvait même trouver des bacilles virgule dans la bile; ils supprimèrent donc dans leur expérimentation la ligature du cholédique, les résultats restèrent identiques.

Plus près de nous, le vibrion cholérique a été retrouvé dans la bile par Defressine et Cazeneuve.

A travers la paroi stérilisée, ces auteurs puisaient 1 cc. de liquide, le portaient 6 heures à l'étuve à 37° dans de l'eau peptonée, puis prélevaient une anse et l'enseménçaient sur milieu Dieudonné. Ils ont obtenu ainsi des microbes typiques.

Le V. cholérique a été également retrouvé dans la vésicule par Kulescha, de Saint-Petersbourg, chez 3 sujets où il semblait végéter à l'état de saprophyte.

La bile, milieu de diagnostic.

Ottolenghi emploie la bile de bœuf comme milieu d'enrichissement du vibrion cholérique.

Dopter et Sacquépée préconisent la technique suivante : Filtrer sur papier de la bile de bœuf fraîche, ajouter au

filtrat 3 % d'une solution au 1/10 de carbonate de soude cristallisé et 0,1 % de nitrate de potasse. Répartir en tubes et stériliser à l'autoclave pendant 5 minutes. Ensemencer les déjections suspectes.

Dans cette technique, la bile constitue un excellent milieu d'enrichissement pour le vibrion cholérique.

Bile et Pathogénie du choléra.

Cette question a été entreprise en 1894 par Metchnikoff qui étudia le mode de développement du V. cholérique introduit dans l'intestin vis à vis des autres germes. Ses expériences, pratiquées sur des lapins nouveau-nés démontrèrent que le vibrion était bien l'agent du choléra, que certaines bactéries banales (*torula*, *sarcine*) facilitant le développement du vibrion.

Violle, en 1914, étudia l'action des glandes digestives sur le développement du vibrion.

Action du foie. — Chez des lapins dont le cholédoque est lié on injecte des vibrions cholériques 1 ou 2 centimètres au-dessus du canal de Virsung : l'animal succombe rapidement. Si l'on injecte dans les veines de la toxine cholérique et si l'on injecte du vibrion dans l'intestin l'animal succombe très rapidement, comme dans la première expérience. Le vibrion maintenu normalement à l'écart par la sécrétion biliaire, détermine un choléra foudroyant quand la sécrétion hépatique est modifiée.

Cependant, *in vitro*, la bile est pour le vibrion un bon milieu de culture; *in vivo*, au contraire, la suppression de la bile avec conservation du suc pancréatique amène une infection foudroyante.

De fait, un chien de 3 kilogrammes a ingéré un litre de bouillon de vibrions cholériques en 48 heures sans malaise, alors que 1 cc. dans le duodenum après ligature du cholédoque tue l'animal. Chez l'homme, tout ce qui troublera l'excrétion biliaire pourra donc favoriser l'éclosion du choléra.

Bile et vaccination anticholérique.

Violle pratiqua en 1912 des injections intra-vésiculaires de vibrions cholériques, en employant des doses suffisamment faibles l'animal survivait sans présenter de symptômes particulièrement notables. L'injection intra-veineuse de culture de vibrions vivants et virulents chez un lapin vacciné intravésiculairement ne déclencha aucun phénomène morbide alors que les animaux témoins succombaient en quelques heures. Si, quelques jours après, au même animal, on refait une nouvelle injection intraveineuse avec la même dose de vibrions cholériques on arrive à produire une hyperimmunisation très nette.

Le serum obtenu par ces procédés est non seulement antibactérien mais antitoxique.

En résumé, la bile constitue un excellent milieu de culture pour le vibron cholérique, propriété appliquée au diagnostic (bile milieu d'enrichissement). Cependant, *in vivo*, la suppression du cours de la bile favorise l'éclosion d'une infection cholérique foudroyante.

BILE ET BACILLE TUBERCULEUX

L'action de la bile sur le bacille tuberculeux a été particulièrement bien étudiée par Calmette et ses collaborateurs : Guérin, Boquet, Nègre. Nous examinerons successivement : la bile milieu de culture, la bile milieu de diagnostic, le bacille de Koch *in vivo* dans les voies biliaires, la bile et la vaccination antituberculeuse.

1° *La bile milieu de culture.*

Méthode proposée par Calmette et Guérin : Réunir dans un ballon le contenu de plusieurs vésicules biliaires aussi fraîches que possible. Stériliser à 120° et conserver le ballon au repos environ 3 semaines à la température du laboratoire. Il s'y forme un abondant dépôt de pigments couleur brique qu'on sépare ensuite par filtration sur papier au moment de l'usage.

Des fragments de pommes de terre découpés à l'emporte-pièce sont immergés complètement dans cette bile à laquelle on ajoute 5 % de glycérine. Porter le tout au bain-marie à 75° pendant 3 heures. Egoutter les pommes de terre et les répartir en tubes étranglés qu'on remplit jusqu'à l'étranglement de bile pure glycinée à 5 %. Stériliser 30 minutes à 120°.

Ensemencé sur ce milieu, le bacille tuberculeux pousse très vite; les cultures prennent un aspect particulier.

Au bout de 10 jours, toute la surface est recouverte d'une couche crémeuse mince, gris verdâtre, qui s'épaissit et atteint son maximum au bout de 45 jours. La pomme de terre est recouverte d'un enduit luisant, uni. Dans un seul tube on peut obtenir 0 gr. 500 de bacilles (pesés à l'état humide).

Caractères des bacilles.

Les bacilles sont granuleux, grêles, plus longs que sur les milieux habituels, restent colorables au Ziehl. Ils fournissent, à poids égal, une plus forte proportion de matières grasses solubles dans l'alcool. Reportés sur les milieux usuels, ils reprennent aussitôt leur aspect ordinaire.

La pomme de terre biliée constitue donc un excellent milieu de culture pour le bacille tuberculeux, elle permet une culture plus rapide et ne modifie pas très sensiblement les caractères du bacille de Koch.

2° La bile, milieu de diagnostic.

Les bacilles tuberculeux d'origine bovine cultivent en présence de bile de bœuf glycinée à 5 %. Les bacilles d'origine humaine ou aviaire se refusent à cultiver sur un tel milieu tandis qu'ils se développent très bien respectivement sur bile humaine et bile de poule. Il s'agit donc là d'une véritable spécificité : les bacilles ne poussent que sur biles homologues. Calmette et Guérin l'ont vérifié en 1909 en étudiant 4 échantillons nouveaux dont 2 d'origine américaine, et 1 isolé par eux dans les ganglions du cou d'un enfant de 8 ans : Aucun de ces 4 bacilles n'a poussé sur pomme de terre imprégnée de bile bovine tandis qu'ils ont parfaitement poussé sur bile humaine.

Fait curieux, un cinquième échantillon isolé par M. Salimbéni de la rate d'un enfant de 5 mois qui avait succombé à une tuberculose miliaire aiguë s'est développé d'emblée dans la bile de bœuf. Supposant qu'il s'agissait d'une infection d'origine bovine, Calmette et Guérin ont vérifié ce diagnostic par le procédé suivant :

Introduire sans effraction de tissus au moyen d'un tube trayeur une petite quantité de culture récente de tuberculose dans la mamelle de chèvres venant de mettre bas : les cultures d'origine bovine amènent une mammité grave en-

trainant la mort, tandis que les cultures d'origine humaine produisent une mammite bénigne. Cette contre-épreuve fut concluante : le bacille se montra extrêmement virulent pour la chèvre.

Dans ce cas particulier donc, la culture sur bile permit de poser le diagnostic d'origine d'une tuberculose.

3° *Le bacille tuberculeux dans les voies biliaires.*

Calmette et Guérin ont montré que le bacille tuberculeux pouvait s'éliminer par les voies biliaires. Ils ont injecté dans la veine marginale d'une série de lapins 1 centigramme de bacilles bovins finement émulsionnés, provenant d'une culture sur pomme de terre glycerinée, âgée de 6 semaines. Chaque animal fut sacrifié par section du cou successivement 24 heures, 48 heures, 3, 4, 5, 6 et 7 jours après l'inoculation.

Le cadavre fut immédiatement ouvert en évitant soigneusement de toucher la surface du foie, le contenu de la vésicule biliaire fut aspiré dans une pipette et centrifugé. Le culot dilué dans 2 cc. d'eau physiologique fut inoculé à la dose de 0,5 cc. sous la peau de la cuisse de 4 cobayes pour chaque lapin.

Tous les cobayes qui reçurent la bile des lapins injectés depuis 24, 48 heures, 5 et 6 jours, restèrent indemnes, au contraire, 2 sur 4 devinrent tuberculeux de ceux qui avaient reçu la bile de lapin du troisième jour, 1 sur 4 pour ceux qui avaient reçu la bile du quatrième jour, 3 sur 4 pour ceux qui avaient reçu la bile de lapin du septième jour.

Cette expérience prouve que des bacilles injectés dans le torrent circulatoire peuvent être éliminés par la glande hépatique et évacués avec la bile par l'intestin.

Une autre expérience particulièrement démonstrative fut pratiquée par Calmette : il créa chez une génisse une fistule biliaire permanente permettant l'obtention facile de bile. La génisse reçut dans la veine jugulaire 3 milligrammes de bacilles tuberculeux virulents d'origine bovine. Chaque

jour on prélevait une petite quantité de bile dont on injectait 0 cc. 5 à 4 cobayes. 15 cobayes sur 109 devinrent tuberculeux : ils avaient tous reçu de la bile recueillie plus de 19 jours après l'inoculation virulente de la génisse. La quantité de bile inoculée à chaque cobaye étant infiniment petite par rapport à la quantité de bile sécrétée par la génisse en 24 heures (2 litres) on peut en conclure que le nombre de bacilles évacués par cet animal était considérable.

Joest et Emshoff ont constaté la fréquence de l'élimination des bacilles par la bile des animaux tuberculeux. Chez des bœufs et des porcs tuberculeux, la bile a infecté des cobayes dans 24,5 % des cas; 4 fois sur 14 cas on a trouvé le bacille directement dans la bile. Joest et Emshoff pensent que le pourcentage de présence des bacilles dans la bile est beaucoup plus élevé. Titze et Jahn, à l'abattoir de Berlin, ont trouvé que 42 % des bœufs et des chèvres se montraient virulents pour le cobaye.

De même, Lydia Rabinovitch, sur 17 bovidés tuberculeux a trouvé 12 fois des bacilles de Koch dans la vésicule biliaire.

Nous concluons donc de ces expériences que le bacille tuberculeux se trouve fréquemment dans la bile et qu'il y a conservé toute sa virulence.

4° *La bile et la vaccination antituberculeuse.*

La propriété qu'a la bile de diminuer la virulence d'une inoculation tuberculeuse est à la base de nombreuses recherches ayant pour but la vaccination antituberculeuse de l'organisme. Pour aboutir aux mêmes résultats, les expérimentateurs ont employé deux méthodes radicalement différentes. Violle a pratiqué des inoculations intravésiculaires dans l'espoir de vacciner l'organisme. Calmette s'est servi de cultures dont la virulence avait été amoindrie *in vitro* par la bile.

Nous étudierons succinctement ces deux méthodes.

PREMIÈRE PARTIE. — *Expérimentation de Violle.*

Cet auteur a employé des cultures aviaires, soit sur pomme de terre glycinée à 5 %, soit sur un milieu de Lumière¹, soit sur gélose glycinée.

Des animaux témoins inoculés par voie veineuse sont tous morts entre 11 et 22 jours à la suite d'amaigrissement, d'anorexie, d'hyperthermie.

Les animaux en expérience ont été inoculés par voie vésiculaire (la vésicule ayant été préalablement transformée en sac vide et clos). Ils ont reçu 2 öses dans un centimètre cube d'eau physiologique et ont survécu. Deux mois après, on pratique des inoculations intraveineuses : les animaux survivent ou ne succombent qu'après un assez long laps de temps.

Le serum des animaux qui ont survécu est injecté à des cobayes : ceux-ci, inoculés avec des bacilles tuberculeux virulents résistent ou ne succombent qu'avec un long retard sur des animaux témoins. D'une manière générale, les injections sous-cutanées de cultures vivantes tuent les témoins par tuberculose généralisée en 30 à 35 jours. Par contre, les animaux ayant reçu préventivement du serum d'animaux vaccinés intravésiculairement résistent et ne présentent que des lésions locales au point d'inoculation.

DEUXIÈME PARTIE. — *Expérimentation de Calmette.*

Cet auteur a basé son expérimentation sur ce fait que les bacilles cultivés sur milieux biliés voient leur virulence décroître progressivement : après 70 passages sur milieux biliés un jeune bovin supporte très bien l'injection intraveineuse de 100 milligrammes de culture, alors que 3 milligrammes seulement de la même souche entretenue paral-

(1) Foie de bœuf glyciné à 6 0/0.

lèlement sur pomme de terre glycéinée donne aux bovins une tuberculose granulique aiguë mortelle en 28 à 35 jours.

D'ailleurs, reporté après chaque culture biliée sur pomme de terre glycéinée ordinaire, le bacille reprend son aspect normal mais conserve le degré d'atténuation correspondant à celui qu'il avait acquis sur la culture biliée.

Si l'on pratique une injection massive de cette culture, on provoque une maladie générale d'allure typhique, guérissant spontanément en 15 à 20 jours, ne provoquant aucune lésion folliculaire, mais provoquant dans l'organisme une abondante formation d'anticorps et d'agglutinines qu'on peut mettre en évidence dans le serum.

Expérimentalement, des jeunes bovins reçoivent à un mois d'intervalle deux doses de 5 à 20 milligrammes de bacilles biliés : un mois plus tard, ils subissent une inoculation d'épreuve (injection intraveineuse de 3 milligrammes de bacilles) et ne manifestent aucun malaise. Sacrifiés au bout de 18 mois on ne pouvait déceler chez eux le plus petit tubercule apparent.

Et cependant les bacilles d'épreuve sont restés dans l'organisme, on a pu déceler leur présence à l'état de vie latente dans le système lymphatique : en effet, le produit de broyage des ganglions trachéaux d'un bovin vacciné depuis 18 mois, inoculé à des cobayes peut leur donner la tuberculose. Le bovin les supportait sans aucun trouble : cette méthode, applicable à l'homme, réaliserait la vaccination antituberculeuse idéale tant cherchée.

Nous concluerons donc que le bacille tuberculeux pousse parfaitement en milieu bilié à condition qu'il soit homologue, que la voie biliaire est une importante source d'élimination de bacilles de Koch chez les animaux infectés (notion importante en hygiène), que le bacille cultivé en milieu bilié perd progressivement de sa virulence, notion qui a mis Calmette sur la voie d'une vaccination antituberculeuse, que l'injection intravésiculaire de bacilles de Koch peut également immuniser l'organisme (vésicule liée).

BILE BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE.

De nombreux auteurs ont constaté que la bile des animaux morts du charbon était virulente et renfermait la bactéridie pathogène. L'action de la bile a été étudiée en 1919 par Panisset, auquel nous empruntons les données suivantes :

Action directe de la bile.

Si on ajoute de 5 à 100 % de bile à une culture de bactérie charbonneuse on ne remarque de changements notables qu'après 6 heures : on note une coloration irrégulière des filaments, les affinités tinctoriales sont modifiées. Avec la bile de chien on obtient des résultats identiques.

Culture en milieux biliés.

Le bouillon peptoné est additionné de bile de bœuf puis stérilisé ou tyndallisé : ensemencé de b. charbonneuse, il reste favorable au développement lorsque la proportion de bile varie entre 5 et 50 %. La culture est abondante, on trouve des filaments enchevêtrés, de texture serrée.

Dans le bouillon bilié au-dessous de 5 % les filaments mycéliens sont courts, trapus, presque cubiques.

Dans le bouillon bilié à plus de 50 % un grand nombre de filaments se colorent mal au Gram, présentent une teinte bleutée des extrémités arrondies mieux colorées que la partie centrale.

Bile et action pathogène.

L'action pathogène de la bactérie cultivée en milieux renfermant de 5 à 50 % de bile, n'est pas modifiée. Des cobayes inoculés avec cette culture biliée meurent dans les mêmes

délais que des animaux témoins inoculés avec une culture pure. Cinq passages successifs sur milieux biliés ne modifient pas les propriétés pathogènes de la bactériodie.

L'inoculation d'un mélange de 1/10 de centimètre cube de culture et 1 cc. de bile, ou l'inoculation simultanée de la culture et de la bile en deux points différents du corps amènent la mort du cobaye dans les délais habituels.

Nous voyons en résumé que la bile de bœuf permet la culture de la bactériodie charbonneuse, que les affinités tinctoriales sont légèrement modifiées, que l'action pathogène ne semble pas modifiée par la bile.

BILE ET STAPHYLOCOQUE INTESTINAL

Le développement du staphylocoque intestinal dans la bile a été étudié par Van der Reis avec la technique déjà décrite à propos des bacilles dysentériques.

Dans les 13 biles examinées par Van der Reis, une seule (la bile de bœuf n° 17) a provoqué un accroissement rapide et florissant.

Au bout de 6 heures, le nombre des colonies est à peu près le même que celui des contrôles.

Au bout de 24 heures, les colonies sont seulement nombreuses alors que sur les contrôles leur nombre est infini.

La bile est donc un médiocre terrain de culture pour le staphylocoque intestinal.

D'après Hirokawa, Toida, elle serait un meilleur terrain pour le staphylocoque doré.

BILE ET ENTÉROCOQUE.

La présence de l'entérocoque dans les voies biliaires a été signalée par de nombreux auteurs. Jouhaud nous rapporte les expériences de Gilbert et Lippmann sur le chien qui ont retrouvé l'entérocoque soit pur, soit associé au coli bacille ou au perfringens 2 fois sur 4 dans la vésicule biliaire, 2 fois sur 3 dans le cholédoque au 1/3 moyen, 1 fois sur 2 dans le cholédoque au 1/3 supérieur. D'autre part, Gilbert et Fournier ont rapporté 5 observations d'abcès du foie à entérocoque, et une cirrhose biliaire hypersplénomégalique. On pouvait donc penser de ces observations que l'entérocoque trouvait un bon milieu dans la bile.

Action de la bile sur le développement.

Cette action a été étudiée par Van der Reis avec la technique que nous avons déjà décrit (voir page 31). Dans ses expériences, cet auteur n'a noté aucun arrêt, mais, au contraire, un développement progressif. Dans la bile de bœuf, de mouton, de porc, l'accroissement a été relativement maigre. Dans la bile humaine, il s'est trouvé un peu plus considérable.

La bile milieu de diagnostic.

De très nombreuses observations publiées pendant la guerre ont montré la présence fréquente de l'entérocoque dans la flore microbienne des plaies, soit seul, soit le plus souvent associé au streptocoque. Nous avons déjà vu que le streptocoque poussait très mal dans la bile, il y avait donc là un moyen de diagnostic entre ces deux germes qui a été décrit en 1918 par Weissenbach.

Technique employée par Weissenbach :

Le milieu T (de Truche, Cramer, Cotoni) est additionné de 1/10 de son volume de bile de bœuf préalablement précipitée par chauffage à l'autoclave à 120° pendant 15 minutes, puis filtrée sur papier Chardin.

Mettre 5 cc. du mélange par tube, stériliser 15 minutes à 110°. Employer de préférence la bile en nature, les sels biliaires donnant des résultats inconstants.

On peut ensemençer une colonie isolée ou 1/20 de cc. de culture liquide.

Résultats :

S'il s'agit d'entérocoque on obtient en 12 à 18 heures un milieu trouble. L'examen direct révèle des diplocoques ovulaires.

S'il s'agit de streptocoque pyogène, la culture est nulle en 18, 24 heures, etc.

En résumé, la bile est un assez bon milieu de développement pour l'entérocoque; on peut l'utiliser dans les plaies au diagnostic streptocoque-entérocoque.

BILE ET STREPTOCOQUE

Les expériences de Van der Reis confirment parfaitement ces données. Dans toutes les biles, le streptocoque a donné une culture nulle; dans 3 cas seulement on a constaté un tout petit accroissement ou un état stationnaire des germes.

Nous concluons que le streptocoque ne cultive pas dans la bile.

BILE ET B. PRODIGIOSUS

Action étudiée par Van der Reis qui a appliqué à ce bacille la méthode de recherche exposée plus haut.

Le Bacille Prodigiosus n'est pas détruit par la bile, mais présente, au contraire, dans tous les cas, un certain accroissement qui n'est cependant jamais considérable. L'augmentation du nombre des germes n'est importante que dans quelques rares cas.

Influence du temps : l'accroissement est progressif après 6 et 24 heures, mais toujours inférieur à celui des tubes de contrôle.

Influence de l'origine : la bile humaine est celle qui approche de plus près du bouillon contrôle. Les biles de bœuf, de porc, de mouton restent nettement en arrière.

Influence sur le pigment : On sait que le *B. Prodigiosus* possède la propriété de fabriquer du pigment visible lorsque le bacille est en masse comme dans les colonies, par exemple. Dans les expériences de Van der Reis, 5 fois les colonies biliées n'étaient pas rouges comme les colonies contrôles, mais en partie blanches, en partie roses. Van der Reis se demande si le *B. Prodigiosus* ayant séjourné 24 heures dans la bile ne subit pas une modification dans sa propriété de fabriquer du pigment.

En résumé, la bile est un assez bon milieu de culture du *B. Prodigiosus*, surtout la bile humaine. La bile semble modifier la fabrication du pigment.

BILE ET MICROCOCCUS MELITENSIS

Le *M. Mélitensis* a été rencontré par Eyre dans les matières fécales. Zammit et Shaw ont noté l'influence heureuse de la bile sur le développement de ce microcoque.

Si on cultive 4 cc. de sang dans 250 gr. de bouillon additionné de bile de bœuf on peut arriver à isoler le *Mélitensis* dans un grand nombre de cas, surtout au moment d'une poussée fébrile au-dessus de 38° ou d'une façon générale l'après-midi. Le microbe ne se développe qu'assez lentement et il faut attendre 3 à 5 jours avant de pouvoir faire l'examen direct de la culture au microscope ou le repiquage du bouillon ensemencé.

M. Auché a établi le mode de développement du *Microc. Melitensis* dans une série d'expériences pratiquées par lui dans son laboratoire.

PREMIÈRE PARTIE. — *Action de la bile de bœuf sur la vitalité du Mélitensis.*

Expériences pratiquées avec de la bile de bœuf fraîche non stérilisée, dont la stérilité avait été démontrée par un passage de plusieurs jours à l'étuve à 37° suivi d'ensemencements négatifs.

Première expérience. — Le 5 novembre 1922, à 10 h. 50 : 1/4 de cc. de culture en bouillon est mis dans 4 cc. de bile.

Deuxième expérience. — Le 5 novembre, à 14 heures : Ensemencement d'un tube de bouillon de bœuf avec le mélange précédent. Placé à l'étuve à 37°, le bouillon se trouble.

Troisième expérience. — Le 5 novembre, à 18 heures : Même expérience, même résultat positif.

Quatrième expérience. — Le 6 novembre, à 16 heures : Même expérience. Résultat positif; trouble du bouillon.

Cinquième expérience. — Le 7 novembre, à 17 heures : Résultat positif, mais le trouble du bouillon survient un peu plus lentement.

Sixième expérience. — Le 9 novembre, à 18 heures : Même résultat.

Au bout d'une semaine, le trouble est sensiblement le même dans tous les tubes.

Cette série d'expériences nous montre que le *Mélitensis* mis au contact de la bile et ensemencé en bouillon après 3 heures, 6 heures, puis 1 jour de contact n'est pas empêché de cultiver. Après 2 et 3 jours de contact le développement semble un peu plus lent, mais après 8 jours, le développement est uniforme. Le *M. Melitensis* n'est donc pas détruit par la bile.

DEUXIÈME PARTIE. — *Influence de la dilution.*

Expériences d'ensemencement du *Microoccus Melitensis* en milieux de plus en plus chargés de bile de bœuf stérilisé. M. Auché étudie le mode de développement du *Micrococcus Melitensis* sur ces divers milieux.

1° *Développement en gélose.* — Première série d'expériences. Des tubes de gélose ont été préparés à 3 % d'agar au lieu de 1,5 pour permettre la solidification du milieu après adjonction de bile. On ajoute de la bile en proportion variable, puis on stérilise 10 minutes à 115°.

1° Gélose 1/2 + bile 1/2. Ensemencement avec *Mélitensis* le 10 novembre 1922. Le 13, développement à peu près nul; par transparence on ne voit pas de stries. Dans la partie inférieure de la gélose, quelques colonies isolées, transparentes, très minces.

2° Gélose 4/5 + bile 1/5. Ensemencée le 10 novembre. Le 13, culture excessivement maigre, disposée sous forme d'une ligne très étroite, à peine visible à la surface du milieu; discontinue par transparence et se présentant sous l'aspect d'un filament blanchâtre.

3° Gélose $3/4$ + bile $1/4$. Ensemencement le 10 novembre. Le 13 novembre, aspect à peu près identique au n° 2. Culture visible par transparence sur la moitié inférieure sous l'aspect d'une ligne étroite blanchâtre, excessivement mince. A la surface du milieu, autre ligne blanchâtre, colonies punctiformes, transparentes.

4° Gélose $2/3$ + bile $1/3$. Ensemencement le 10 novembre. Aspect à peu près identique au n° 2. Culture blanchâtre, très mince le long de la strie, beaucoup plus paresseuse que dans le tube témoin.

5° Gélose pure, tube témoin. Ensemencement le 10 novembre. Le 13 novembre, trainée blanchâtre, uniforme, continue du fond de la gélose inclinée jusque vers l'extrémité supérieure. Un peu plus large à la base, où elle mesure environ 1 millimètre $1/2$ à 2 millimètres, qu'à l'extrémité supérieure légèrement saillante.

Développement en gélose. Deuxième série d'expériences.

Tube témoin. Ensemencé le 17 novembre 1922. Trainée blanche continue, le long de la strie, mesurant 2 à 3 millimètres à son extrémité inférieure.

Tube 5 : Gélose + $1/5$ de bile. — Trainée un peu moins épaisse et un peu moins large. Nombreuses colonies punctiformes isolées. Développement un peu moins abondant que le tube précédent.

Tube 4 : Gélose + $1/4$ de bile. — Aspect à peu près identique à tube n° 5. Un peu moins de développement.

Tube 3 : Gélose + $1/3$ de bile. — Aspect identique à tube 4.

Tube 2 : Gélose + $1/2$ de bile. — Trainée plus étroite et plus mince que dans le tube témoin; un peu moindre que les tubes 3 et 4, mais la différence n'est pas très sensible.

Développement en gélose. Troisième série d'expériences.

Gélose au Liebig à 3 % d'agar, ensemencée le 20 novembre 1922.

1° Tube témoin : Développement normal, traînée blanche le long de la strie d'ensemencement.

2° Gélose + $1/5$ de bile. Le 26 novembre : Développement un peu moins abondant. Le long de la strie, traînée plus mince, moins blanche.

3° Gélose + $1/4$ de bile. Le 26 novembre : Développement excessivement peu abondant. Nombreuses colonies punctiformes, isolées, à peine visibles à la surface, visibles par transparence.

4° Gélose + $1/3$ de bile. Le 26 novembre : Développement à peu près le même que dans tube 3.

5° Gélose + $1/2$ de bile. Le 26 novembre : Développement encore plus faible. Quelques colonies punctiformes très petites, isolées, visibles par transparence, à peine visibles à la surface.

Développement en bouillon.

Bouillon Liebig ensemencé le 20 novembre 1922.

1° Tube témoin. Le 26 novembre : Développement normal, bouillon trouble.

2° Bouillon + $1/5$ bile. Le 26 novembre : Bouillon moins trouble que le n° 1.

3° Bouillon + $1/4$ bile. Le 26 novembre : Aspect à peu près identique au n° 2.

4° Bouillon + $1/3$ bile. Le 26 novembre : Bouillon un peu moins trouble que n° 3.

5° Bouillon + $1/2$ bile. Le 26 novembre : Aspect à peu près identique au n° 4.

Le 29 novembre : Les différences entre les divers tubes sont restées à peu près les mêmes. Comme précédemment, le trouble du bouillon est d'autant moins marqué et par conséquent, la culture est d'autant moins développée que le milieu contient une plus forte proportion de bile.

Les expériences de M. le Professeur Auché nous mon-

trent que la bile ne détruit pas le *Micrococcus Mélitensis*, mais qu'elle exerce sur son développement une action empêchant proportionnelle à la quantité de bile introduite dans les divers milieux de culture.

CONCLUSIONS

1. La bile de l'homme et des animaux est ordinairement stérile, surtout quand on la recueille peu de temps après la mort.

2. La bile exerce une action variable sur la vitalité des bactéries. Les biles de différentes origines possèdent à peu près les mêmes propriétés.

3. La bile exerce une action lytique sur le pneumocoque, le méningocoque, le gonoëcoque; une action empêchante sur le bacille tétanique et le streptocoque.

4. La bile exerce une action médiocrement favorable sur le développement des bacilles dysentériques, du *Micrococcus Mëlitensis*, du bacille de Koch, de la bactériodie charbonneuse, du staphylocoque. Action proportionnelle à la quantité de bile introduite dans la culture.

5. La bile exerce une action très favorable sur le bacille typhique, le Coli-Bacille, le V. cholérique, le B. Prodigiosus.

6. L'action lytique de la bile pour le pneumocoque varie en raison directe de sa virulence.

7. Plusieurs espèces de bactéries se retrouvent très fréquemment *in vivo* dans les voies biliaires : le bacille dysentérique, le typhique et paratyphique, le bacille de Koch.

8. La bile exerce une action variable sur la virulence de certaines bactéries : elle diminue la virulence du bacille de Koch; semble atténuer celle des bacilles dysentériques (en agissant peut-être sur leur développement); elle ne modifie pas celle du charbon; elle augmente celle du bacille typhique. L'absence de bile provoque une infection cholérique foudroyante.

9. La bile fraîche est moins empêchante que la bile stérilisée pour le bacille dysentérique et le bacille typhique.

10. La bile constitue un excellent milieu de diagnostic : Diagnostic de présence du Coli-Bacille (bile glucosée); du V. cholérique (enrichissement); du bacille typhique (enrichissement). Diagnostic différentiel du méningocoque et *Diplococcus crassus*, du bacille typhique et paratyphique (bile glucosée); du bacille typhique et Coli-Bacille (géluse au taurocholate et vert de malachite); de l'entérocoque et streptocoque. Diagnostic d'origine pour le bacille de Koch.

11. La bile entre dans la préparation des vaccins : typhoïde, tuberculose, action vaccinante de la solution de Neufeld.

12. La bile modifie la fabrication du pigment pour le *B. Prodigiosus*.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la thèse,

B. AUCHÉ

Vu : Le Doyen,

D^r SIGALAS.

Bordeaux, le 11 Décembre 1922

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie,

R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- AGASSE-LAFONT. — Du laboratoire à la clinique.
- BECKWITT et LYON. — *Bulletin Inst. Pasteur*, 1921, p. 158.
- BERS. — Vaccination contre les états typhiques par voie buccale. *Ann. Inst. Past.*, 1919.
- BESANÇON. — Précis de microbiologie clinique.
- BESREDKA. — *Annales Inst. Past.*, 1919. Reproduction des infections typhiques et paratyphiques. Sensibilisation au moyen de la bile.
- BOUDEILLE. — Comp. Rend. Soc. Biologie, 6 mai 1918. Bile et fermentation coli-bacillaires.
- BUNKER. — The value of lactose bile for the Bacterium Coli presumptive test. *J. Bact. Balt.*, 1916.
- CALMETTE, BROQUET, NÈGRE. — *Annales Inst. Past.*, sept. 1921.
- CALMETTE et GUÉRIN. — C.R Académie des Sciences, 1908-1909.
- CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose.
- CHANTEMESSE et WIDAL. — Recherches sur le bacille typhique. *Archives Physiolog.*, 1887.
- CHEVREL. — Bacille paratyphique. Thèse de Paris, 1905-06.
- CHEVREY. — Infection hépatique. Thèse de Paris, 1900.
- CONRADI. — *München Med. Wochenschrift*, 1906.
- CORNIL et BABES. — Les Bactéries.
- COURMONT. — Précis de Bactériologie.
- COUROUBLE. — Le bacille du choléra. Thèse de Lille, 1910-11.
- COTONI. — Pneumocoque. Thèse de Paris, 1912.
- DEFRESSINE et CAZENEUVE. — Présence du V. cholérique dans la vésicule biliaire. C. R. Soc. Biol., 8 juin 1912.
- DEMANCHE. — Infection paratyphique des voies biliaires. Thèse de Paris, 1908.

- DOPTER. — Cérébro-spinale. *Journal de Médecine*, 1910.
— L'infection méningococcique.
— Les dysenteries.
- DOPTER et SACQUÉPÉE. — Précis de Bactériologie.
- DUBREUILH (W.). — Le microbe du choléra. Bordeaux, 1890.
- FORNET. — Über die Bakterizidie der Galle, *Archiv für Hygien*, 1907.
- FORSTER und KAYSER. — *Münch. Med. Wochenschrift*, 1905.
- GILBERT et LIPMANN. — C. R. Soc Biol., 14 juin 1902, 19 juillet 1902.
- GIRARD. — Le Coli-Bacille. Thèse de Bordeaux, 1913-14.
- GRYSEZ et PIERRET. — Soc. Biol., 10 janv. 1920. *Presse Médicale*, 1917.
- IVERSENC. — Le bacille typhique. Thèse de Toulouse, 1896-97.
- JOEST et HEMSHOFF. — Zeitschr. für Infektionskr. und Hygiene der Haustiere, vol. XII, n° 4, 1911.
- JOUHAUD. — Entérocoque. Thèse de Paris, 1903.
- JUNGANO. — *Bulletin Assoc. Franç. Urologie*, 1908.
- KAYSER. — *Münch. Med. Wochenschrift*, 1906.
- KOLLE HETSCH. — Bactériologie expérimentale.
- KOCH (Raymond). — Etude bactériologique sur le méningo-coque. Thèse de Paris, 1908-09.
- LEBŒUF et BRAUN. — Hémoculture sur bile sèche. C. R. Soc. Biol., mars 1916.
- LE FEVRE DE AVRIC. — Septicémie typhique au moyen de cultures dans la bile. C. R. Soc. Biol., juillet 1916.
- LEPAN. — Etude sur le Coli-Bacille. Thèse de Lille, 1918-19.
- MACAIGNE. — Le Bacterium Coli. Thèse de Paris, 1891-92.
- MAYER. — Vergleichende untersuchung über Malachit grüna-gar. Petroläther. Bolus und Gallenanreicherung swer-fahren zur Züchtung von Typhusbazillen aus Stuhl-entleerungen. *München Med. Wochenschrift*, 1917.
- NETTER. — Méningite cérébro-spinale. *Bulletin Acad. Méd.*, 1909
- NEUFELD. — *Zeitschrift für Hygien*, 1900.
- NICOLLE et ADIL-BEY. — *Annales Inst. Past.*, 1907.
- PANISSET. — C. R. Soc. Biol., déc. 1919. Action de la bile sur Bactér. charbonneuse.

- PILATTE. — Bac. Tubercul. Thèse de Montpellier, 1884-85.
- REIS (Van der). — Die Wirkung Menschlicher und thierischer Galle auf Bakterien. *Centralblatt für Bakt.* Iéna, 1921.
- RICARDO MORAGAS. — *Ann. Inst. Past.*, 1905.
- ROGER. — *Archives Méd. Expér.*, 1913. Influence bile et sels biliaires.
- Bile et fermentations microb. C. R. Soc. Biol., 9 mars 1910.
- Rôle antiputride de la bile. *Ann. Inst. Pasteur*, 1915.
- ROLIN. — Etude dysenterie bacillaire. Thèse Lyon, 1905.
- SCHECHTER. — Etude des Bact. intest. Thèse Paris, 1913-14.
- SEELIGER. — Über eine Abänderung der Conradi Kayzerschen Gallenanreicherungs-méthod. *Müncher Medic. Wochenschrift*, 1918.
- TRIBONDEAU DUBREUILH. — Hémoculture en bile peptonée glucosée. C. R. Soc. Biol., 9 février 1918.
- TRUCHE, COTONI, M^{lle} RAPHAËL. — *Ann. Inst. Past.*, 1913.
- VAILLARD et DOPTER. — *Ann. Inst. Past.*, 1903.
- VIOLLE. — Choléra. *Ann. Inst. Past.*, 1912-14.
- VINCENT. — *Bulletin Acad. Méd.*, 1909.
- C. R. Soc. Biol., 4 juillet 1908, 8 février, 8 mars 1919.
- WEISSENBACH. — C. R. Soc. Biol., 8 juin 1918.
- ZAMMIT. — Intermittent fever in Malta. *Brit. Med. Journ. London*, 1905.

